VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN DER PLANIMETRISCHEN UND MORPHISCHEN BESTIMMUNG DES KNOCHENALTERS DER HAND AN KINDERN MIT CONGENITALEM ADRENOGENITALEN SYNDROM

Monika Kaiser

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546820_0019

Sofortdruck-Center Blasaditsch GmbH & Co KG · Kitzenmarkt 28 · 8900 Augsburg · Tel. (0821) 518563

Aus der Kinderklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Betke

Vergleichende Untersuchungen der planimetrischen und morphischen Bestimmung des Knochenalters der Hand an Kindern mit congenitalem adrenogenitalen Syndrom

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Monika Kaiser
aus
Augsburg

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. O. Butenandt
Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Betke
Dekan: Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 2.7.1981

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG
VORBEMERKUNGEN
DAS KNOCHENALTER DER HAND
METHODEN DER KNOCHENALTERBESTIMMUNG
DAS ADRENOGENITALE SYNDROM
FRAGESTELLUNG
EIGENE UNTERSUCHUNGEN
PATIENTENGUT
METHODENDARSTELLUNG
   Methode nach Greulich - Pyle
   Methode nach Tanner - Whitehouse
   Planimetrische Methode
ERGEBNISSE
   Longitudinalstudien
   Querschnittsuntersuchungen
DISKUSSION
ANHANG
LITERATURVERZEICHNIS

EINLEITUNG

In der Pädiatrie ist es häufig notwendig, den Entwicklungsstand eines Kindes zu beurteilen. Dies ist nicht ganz einfach, da sich die Gesamtentwicklung aus vielen Einzelkomponenten zusammensetzt, die starke individuelle Schwankungen zeigen. Es ist zwischen Wachstumsvorgängen einerseits und Differenzierungs- oder Reifungsvorgängen andererseits zu unterscheiden.

Die wichtigsten Bezugsgrößen für das Wachstum sind Größe und Gewicht eines Kindes. Diese sind aber von vielen Faktoren abhängig, so zum Beispiel von der Größe der Eltern und von der Ernährung (18). Die Normwerte haben deshalb eine große Streubreite. Es muß auch beachtet werden, daß die Normwerte auf dem neuesten Stand sind. So fordert Tanner (52), alle 10 - 15 Jahre neue Normwerttabellen für die Größen- und Gewichtsentwicklung zu erstellen.

Solche Tabellen sind zusammengestellt worden für englische Kinder von Gore und Palmer 1949, Daley 1950, Sutcliffe und Canham 1950 und Tanner 1958 und 1966; für amerikanische Kinder von Vickers und Stuart 1943, Simmons 1944, Stuart und Meredith 1946 (zit. n. Tanner [51]) und Stuart und Stevenson 1959 (49). In Deutschland ist eine besondere Form der Normwertdarstellung für Größen- und Gewichtsentwicklung gebräuchlich, die Somatogramme. Für deutsche Kinder sind die neuesten Tabellen von Maaser, Kunze und Murken 1974 und Harnach 1974 (26).

Außerdem gibt es von Tanner aus dem Jahr 1965 noch Normwerte für die Wachstumsgeschwindigkeit (52). Nach Tanner sollte diese in der Adoleszenz besser gegen das Knochenalter als gegen das chronologische Alter aufgetragen werden, da sie mit diesem besser korreliert.

Weitere Parameter des Wachstums sind Schulter-, Hüft-, Ellbogen- und Knieweite; Kopf-, Arm-, Waden- und Oberschenkelumfang, Sitzhöhe und die Körperproportionen, also das Verhältnis der Länge der Gliedmaßen zu der des Rumpfes (52).
Bezugsgrößen der Reife sind dagegen das Zahnalter, die Entwicklung der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale und das Knochenalter, das auch als Skelett- oder Ossifikationsalter bezeichnet wird.

VORBEMERKUNGEN

Von all diesen ist das Knochenalter am besten geeignet, über das biologische Alter Auskunft zu geben. Dieses gibt den Entwicklungsstand eines Kindes genauer an als das Lebensalter (35, 8, 50). Dies zeigt sich besonders daran, daß das Knochenalter eine sehr viel engere Korrelation zur Pubertät hat, als das chronologische Alter (36, 24, 20). So haben die Mädchen, deren Knochenreifung relativ beschleunigt war, einen früheren Eintritt der Menarche als Mädchen, die zeit ihres Lebens ein durchschnittliches Knochenalter hatten. Die Menarche tritt im Durchschnitt 2 Jahre nach Erscheinen des 1. Sesambeines des Daumens auf (36, 24). Dieses wird bei Mädchen bei einem Knochenalter von 10 1/2 bis 11 1/2 Jahren und bei Jungen mit 12 1/2 bis 13 1/2 Jahren sichtbar (36).

Die Bestimmung des Knochenalters beruht auf der Beurteilung von Sichtbarwerden, Größenzunahme und Formänderung der nach der Geburt erscheinenden, sogenannten sekundären Ossifikationszentren: die Epiphysenkerne der langen und kurzen Röhrenknochen (außer den schon pränatal verknöchernden distalen Femur- und proximalen Tibiaepiphysenkernen), die Carpalia und Tarsalia (außer Talus und Calcaneus, die ebenfalls schon vor der Geburt zu verknöchern beginnen).

Im Idealfall stimmt das Knochenalter mit dem Kalenderalter überein. Es gibt aber eine sehr große physiologische Schwankungsbreite. So ist der Grenzbereich des Normalen nach Harnack (25):

Alter des Kindes in Jahren		Normbereich des Skelettalters
Mädchen	Jungen	
0 - 1	0 - 1	± 3 - 6 Monate
2 - 3	3 - 4	± 1 - 1 1/2 Jahre
6 - 10	7 - 11	± 2 Jahre
12 - 13	13 - 14	± über 2 Jahre

Außerdem ist das Knochenalter auch von der Bestimmungsmethode abhängig. Auch innerhalb dieser gibt es vom Untersucher abhängige individuelle Unterschiede in der Beurteilung. Ein Knochenalter an sich gibt es also nicht.

Für die Knochenalterbestimmung gibt es in der Pädiatrie sehr viele Indikationen.
So kann die Schwangerschaftsdauer unter anderem aus den Durchmessern der bereits bei der Geburt vorhandenen Knochenkerne errechnet werden (25).
Es können Voraussagen gemacht werden über das Menarchealter (20, 24) und den Schluß der Epiphysenfugen, was in der Orthopädie oft notwendig ist (8). Nach den Tabellen von Bayley und Pinneau (4) von 1952 kann man die zu erwartende Erwachsenengröße berechnen, wenn man das Knochenalter nach Greulich - Pyle bestimmt hat. Neuere Verfahren zur Endgrößenvoraussage stammen von Roche et al. und Tanner et al. (56).

Bei vielen Erkrankungen spielt das Knochenalter in der Diagnostik eine wichtige Rolle. Die Knochenreifung ist

verlangsamt bei der Hypothyreose, beim hypophysären Minderwuchs, beim Ullrich-Turner-Syndrom, beim primordialen Minderwuchs, bei der Pubertas tarda, beim Cushing-Syndrom, bei chronischen Erkrankungen und bei schlechter Ernährung. Bei der Pubertas praecox, bei Androgen produzierenden Tumoren und beim Adrenogenitalen Syndrom ist das Knochenalter beschleunigt.
Auch in der Therapiekontrolle einiger Erkrankungen hat die Knochenalterbestimmung ihren festen Platz.

DAS KNOCHENALTER DER HAND

1. Die Hand als repräsentativer Körperteil

Theoretisch eignen sich alle die Teile des Skeletts zur Bestimmung des Knochenalters, die zu einem bestimmten Zeitpunkt auftretende Knochenkerne mit auffälligen Formänderungen aufweisen. Auf Grund der Strahlenbelastung ist es aber besonders im Kindesalter erforderlich, eine möglichst kleine Region zu wählen.

Die Hand bietet hierfür die besten Voraussetzungen, denn in der Handwurzel treten während der ersten 10 Lebensjahre 10 Ossifikationszentren und im Bereich der Metacarpalia und Phalangen 19 Epiphysenkerne auf (7). Außerdem sind in der Hand runde Knochen und Röhrenknochen vorhanden. So kann sie wohl als repräsentativ für das Gesamtskelett angesehen werden (35, 46, 50). Mellman (34) sah allerdings bei 10 % der Kinder signifikante Unterschiede des Knochenalters der Hand und des übrigen Körpers und empfahl deshalb, in allen unklaren Fällen ergänzende Regionen zu röntgen. Auch Rotch (43), Budlinger (8) und Fendel (10) fordern in Fällen, in denen das Knochenalter von entscheidender Bedeutung ist, außer der Hand noch andere Regionen zu beurteilen. Auf jeden Fall muß man bei Kindern bis zu 3 Monaten eine Aufnahme des Knies und des Fußes machen (25).

Garn (12) hielt es, zumindest wenn man die erscheinenden Knochenkerne nur abzählt, für ungenügend, nur die Hand zu beurteilen. Zumindest sollte man noch den Fuß mitbewerten, denn außer der Patella liegen alle Knochenkerne, die am besten in ihrem Erscheinen übereinstimmen, in Händen und Füßen (16). Acheson (1) fand, daß man sicherere Werte erhält, wenn man noch das Knie mitbeurteilt. Auch Graham (19) hält die Knochenalterbestimmung nur aus der Hand oft für irreführend und empfiehlt deshalb, zusätzlich noch die gerade aussagekräftigste Region zu bewerten. Trotzdem ist für die Routinediagnostik und Verlaufskontrollen, außer im 1. Lebensjahr, die Knochenalterbestimmung aus dem Handskelett ein ausreichend sicheres diagnostisches Mittel.

2. Erscheinen der einzelnen Knochenkerne

Greulich und Pyle sehen in ihrem Atlas vor, daß die Reihenfolge in der Erscheinung der Knochenkerne der Hand bei allen Kindern gleich ist (zit. nach Garn [13]). Pyle (37) bemerkte auch keine Änderung in der üblichen Erscheinungssequenz bei Kindern, die ein beschleunigtes oder verzögertes Knochenalter aufweisen. Stuart (48) fand eine gleiche Erscheinungsreihenfolge der Ossifikationszentren bei Jungen und Mädchen mit Ausnahme des Triquetrums, das bei den Jungen als 16., bei den Mädchen jedoch erst als 23. Knochenkern erscheint und geringe Abweichungen zwischen den beiden Geschlechtern beim Lunatum, Naviculare, Trapezium und Trapezoid. Dagegen fand schon Pryor 1907 Differenzen in der Ossifikationsreihenfolge. Garn (13) und seine Mitarbeiter beschäftigten sich eingehend damit und fanden eine große Variabilität in der Erscheinungssequenz. Bei den Carpalia hielten sich die Mehrzahl der Jungen und 39 % der Mädchen nicht an die "vorschriftsmäßige" Reihenfolge. Es wurde jedoch kein Zusammenhang zwischen einer Unordnung in der Sequenz und bestimmten Krankheiten gese-

hen. Außerdem stellte Garn (14) fest, daß Eltern und Kinder signifikant in der Zeit und Reihenfolge des Erscheinens der Ossifikationszentren korrelieren. Übereinstimmend fanden alle Autoren besonders hohe Standardabweichungen in der Erscheinungszeit von Triquetrum, Trapezium, Trapezoideum, Naviculare und Lunatum (15, 48, 37). Pyle (37) findet allgemein die Carpalia in ihrem Erscheinen viel variabler als die Epiphysen.

3. Wertigkeit der einzelnen Knochenkerne

Garn und Rohmann (11) haben sich sehr intensiv mit der Frage der Wertigkeit oder Wichtung der einzelnen Knochenkerne auseinandergesetzt. Sie haben dazu den mittleren Korrelationskoeffizienten jedes einzelnen Knochenkerns im Gesamtknochenalter errechnet und so eine Liste der Ossifikationszentren mit der größten Übereinstimmung aufgestellt. Die brauchbarsten Knochenkerne bei den Mädchen sind in dieser Reihenfolge:

Proximale Phalangen III, IV, II
distale Phalanx III
Metacarpale V
mittlere Phalanx II
Metacarpale III
proximale Phalanx V
distale Phalanx II und IV

bei den Jungen:

distale Phalanx IV, III, V
mittlere Phalanx IV
distale Phalanx II
Metacarpale III, IV
distale Phalanx I
proximale Phalanx V
mittlere Phalanx III

Unter den ersten 18 Kernen mit der größten Übereinstimmung befinden sich bei beiden Geschlechtern nur Kerne der Metacarpalia und Fingerepiphysen.
Budlinger (8) hält es deshalb für stark umstritten, ob die Handwurzelknochen zur Bestimmung der Knochenreifung überhaupt herangezogen werden sollen, da die Variabilität des Reifungsprozesses innerhalb der Handwurzel so groß ist. Fendel (10) rät deshalb zwischen einem Knochenalter der kleinen Fingerepiphysen und einem Knochenalter der Carpalia zu unterscheiden und falls diese stark differieren, den Fingerepiphysen ein größeres Gewicht beizumessen.

4. Rechts - Links - Unterschiede

Rotch (43) sah zwar überhaupt keine Differenz in den Knochenkernen der rechten und linken Hand, aber genauere Untersuchungen von Long, Caldwell, Allen und Dreizen ergaben doch eine statistische, wenn auch klinisch nicht signifikante Differenz. Greulich und Pyle fanden bei 13 von 435 Kindern geringe Unterschiede.

Menees, Holly, Flecker und Dreizen fanden eher die rechte Hand weiter entwickelt, Torgersen dagegen die linke. Meenes und Holly meinten, daß die Hand, die im Säuglingsalter mehr Ossifikationszentren aufwies, später dominant werde; Elgenmark fand keine Unterschiede zwischen der dominanten und der anderen Seite. (alles zitiert nach Roche [42])

Roche (42) fand bei seinen Untersuchungen bei der Mehrzahl der Kinder rechts und links ein gleiches Knochenalter. Die größte Differenz war 1,76 Monate und somit nicht klinisch signifikant, besonders wenn man bedenkt, daß schon beim gleichen Auswerter bei einem Röntgenbild Differenzen bis zu 3 Monaten gefunden werden. Bei Roche war das mittlere Knochenalter links etwas größer, die Diffe-

renzen waren bei den Jungen größer und die Seitendifferenz in der Zahl der erschienenen Zentren war größer bei den Carpalia. Alle diese Abweichungen sind aber klinisch nicht bedeutend, so daß nur eine Hand geröntgt werden braucht. Übereinkunftsgemäß nimmt man normalerweise die linke Hand.

5. Geschlechtsunterschiede

Pryor bemerkte 1923 als erster, daß Mädchen schneller reifen als Jungen (zit. nach Hansman[24]). Mit 2 - 3 Jahren sind die Mädchen den Jungen fast 1 Jahr im Knochenalter voraus, mit 7 - 8 Jahren sind es schon 2 Jahre (19). Nach Hansman (24) sind bei 64 % der 5 Jahre alten Mädchen bereits 7 Carpalia erschienen, aber erst bei 5 % der Jungen. Alle Zentren der Handwurzel sind bei den Mädchen mit 11 Jahren erschienen, bei den Jungen erst mit 14 Jahren. Der Wachstumsstillstand tritt bei den Mädchen im Durchschnitt mit 16, bei den Jungen mit 18 Jahren ein (25). Außerdem haben die Mädchen eine etwas andere Reihenfolge im Erscheinen der einzelnen Kerne. Die meisten Methoden zur Skelettalterbestimmung berücksichtigen diesen Vorsprung der Mädchen. Schmid und Moll vernachlässigen ihn allerdings, da er klinisch unbedeutend sei (45).

METHODEN DER KNOCHENALTERBESTIMMUNG

Seit von Ranke bereits 1896 über die Verwendung der Röntgenstrahlen zur Illustration der Ossifikationsvorgänge in der Handwurzel in einer Sitzung des Münchener Ärztlichen Vereins sprach (zit. nach Fendel [10]), wurde immer wieder versucht, Methoden zu finden, das Knochenalter möglichst exakt und für die Praxis durchführbar zu bestimmen. So entwickelten sich quantitative, metrische und morphische Methoden.

1. Quantitative Methoden

a) numerische Methoden

Numerische Methoden fertigen Röntgenbilder einer Körperhälfte an, zählen die bereits erschienenen Ossifikationszentren und vergleichen sie mit normalen Kindern. Diese Methode erarbeiteten zuerst Sontag, Snell und Anderson 1939, später Sontag und Lipford 1943, Lurie und Levy 1943 (zit. nach Acheson [2]). Elgenmark verfeinerte sie 1946. Er wertete 73 Ossifikationszentren des Hemiskeletts aus. Diese Methoden sind sehr ungenau, da z. B. ein 2 Jahre alter Junge innerhalb der Norm zwischen 14 und 50 Ossifikationszentren haben kann. Auch beschränken sie sich nur auf die ersten 5 Lebensjahre, da mit 5 Jahren bei den Jungen bereits 62, bei den Mädchen 64 Zentren erschienen sind (zit. nach Graham [19]). Wegen der hohen Strahlenbelastung verbieten sich diese Methoden außerdem von selbst.

b) Age of appearance Listen

Bei dieser Methode wird das Knochenalter nur aus den zuletzt erschienenen Knochenkernen bestimmt. Es müssen deshalb nur die Regionen geröntgt werden, in denen diese Kerne erwartet werden. Listen über das normale Erscheinungsalter der Knochenkerne gibt es von Pyle 1943 (37) und die am besten ausgearbeiteten von Garn, Silverman und Rohmann (16).
Alle diese Methoden bewerten Größen- und Formänderung der Kerne überhaupt nicht.

2. Metrische Methoden

Die metrischen Methoden bestimmen nur die Längen- und Breiten- bzw. Flächenzunahme der Knochenkerne, Änderungen in der Form lassen sie außer acht.

a) Lineare Methoden

Lineare Methoden messen Länge und Breite der Knochenkerne. Die ersten Studien darüber machten Munk 1926, Catell 1934, Schmid 1948 (zit. nach Fendel [10]). Schmid und Moll (45) publizierten 1960 Normalwerte für den Flächenindex, d. h. die Summe aus der größten Länge und der senkrecht daraufstehenden größten Breite der Carpalia, Daumen-, Radius- und Ulnaepiphyse. Ihre Standards sind nicht nach Jungen und Mädchen getrennt. Sie selbst bezeichnen ihre Methode ab dem 14. Lebensjahr als ungenau (35).

Eklöf (9) verbesserte die Methode 1966 dadurch, daß er 10 ausgewählte Knochen der Hand, darunter auch Metacarpalia und Phalangen bewertet.

b) Planimetrische Methoden

Sie bestimmen den Flächeninhalt der Knochenkerne der Handwurzel. Planimetrische Studien erschienen von Carter 1926, Baldwin 1928 (zit. nach Acheson [2]) und Fendel.

Schulte - Brinkmann (46) hält die linearen Methoden für völlig gleichwertig mit den planimetrischen, er fand einen Korrelationskoeffizienten von 0,94.

3. Morphische Methoden

Die morphischen Methoden beurteilen vor allem die Formänderung der Knochenkerne

a) Atlasmethoden

Die ersten Handskelettatlanten wurden 1928 von Hellman, 1936 von Flory (zit. nach Pyle [39]) und 1937 von Todd (57)

publiziert. Der Atlas von Todd wurde in den 1950 und 1959 erschienenen Atlanten von Greulich und Pyle weiter ausgebaut (21, 22). Diese sind heute wohl die am meisten benützte Methode zur Knochenalterbestimmung. Das zu bewertende Röntgenbild der Hand wird als Ganzes mit den im Atlas abgebildeten Normalhänden verglichen und beurteilt, welcher es am meisten gleicht. Nach den dazugehörigen Standards wird das Knochenalter bestimmt.

1955 erschien ein Atlas zur Beurteilung des Knies von Pyle und Hoerr und 1962 von den gleichen Autoren ein Atlas für den Fuß (zit. nach Pyle[38]).

b) Bone spezific bone age

Im 2. Teil der Bestimmungsmethode nach Greulich - Pyle sind die Reifeindikatoren für jeden einzelnen Knochenkern der Hand genau definiert und schematisch dargestellt. Aus dem Medianwert der für jeden Knochenkern einzeln bestimmten Standards läßt sich das Gesamtknochenalter errechnen.

c) Score Methoden

1954 erschien die Methode von Acheson (2), bekannt als Oxford-System. Knochenkerne aus verschiedenen Körperregionen werden je nach ihrem Entwicklungsstand nach Punkten bewertet, die man den Vergleichsbildern des Buches entnimmt. Aus der Summe dieser Punkte wird nach Tabellen das Gesamtknochenalter bestimmt. Die Methode ist nur für Kinder bis zu 5 Jahren anwendbar.

Aufbauend darauf erschien 1962 die erste Schätzmethode von Tanner - Whitehouse (54). Diese bezieht ihre Standardwerte von 2.600 englischen Kindern bis zu 18 Jahren und bewertet nur das Handskelett. Die Methode ist ähnlich wie die von Acheson.

Bei der Methode Tanner - Whitehouse II von 1972 (55) wird unterschieden in einen 20-Punkte-Score, einen Carpalia-Score und einen Radius-Ulna-Kleine Epiphysen-Score.

1975 ist die endgültige Fassung der Methode Tanner - Whitehouse II erschienen (56).

DAS ADRENOGENITALE SYNDROM

Eine der häufigsten Ursachen einer abnorm starken Beschleunigung des Knochenwachstums ist das Adrenogenitale Syndrom (AGS). Darunter versteht man jene Krankheitsbilder, die durch eine Überproduktion von androgenen Nebennierenrindensteroiden hervorgerufen werden.

1. Einteilung des AGS

Man unterscheidet 3 Hauptformen:

1. Das hereditäre Adrenogenitale Syndrom = kongenitale Nebennierenrindenhyperplasie
2. Das AGS bei erworbener Nebennierenrindenhyperplasie
3. Das AGS als Folge eines Tumors

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich nur mit der ersten Form des AGS.

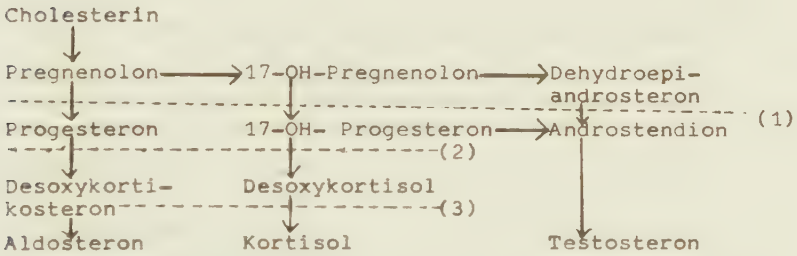
2. Heredität

Das kongenitale AGS ist eine angeborene Stoffwechselstörung, ein genetisch bedingter Defekt eines für die Ste-

roidsynthese notwendigen Enzyms. Meist handelt es sich dabei um einen 21-Hydroxylasemangel, der allerdings nie total ist. Andere wichtige Defekte sind der 3ß-Dehydrogenase und der 11-Hydroxylasedefekt; außerdem existieren noch mindestens 4 weitere Enzymdefekte in der Kortisonsynthese, die aber nicht zum klassischen AGS führen.

Alle diese Defekte werden autosomal rezessiv vererbt mit einer Häufigkeit von ca. 1 : 5000 homozygoten Neugeborenen in Mitteleuropa, was einer Heterozygotenhäufigkeit von etwa 1 : 37 entspricht (36).

3. Pathogenese



Diese Abbildung zeigt die Steroidsynthese und ihre wichtigsten Enzymdefekte. (1) = 3ß-Dehydrogenase, (2) = 21-Hydroxylase, (3) = 11- Hydroxylase. (nach Harnack 26)

Primär pathogenetischer Faktor ist die verminderte Produktion an Kortisol. Da dieses der hauptsächliche Regulator für ACTH ist, führt eine verminderte Kortisolzirkulation zu einer vermehrten Ausschüttung von CRF (= corticotropin-releasing factor) aus dem Hypothalamus und damit zu einer erhöhten ACTH- Freisetzung. Dies bewirkt eine Hyperplasie der Nebennierenrinde mit vermehr-

ter Steroid-Produktion; dabei häufen sich die Steroide besonders stark an, die vor dem betreffenden Enzymblock liegen.

Da die Enzymdefekte fast nie vollständig sind, wird meist für den Normalfall noch genügend Cortisol produziert. Bei Streß (Infektionen oder Operationen) kann die Produktion aber nicht mehr gesteigert werden.

Die Hauptsymptome entstehen durch die sich anhäufenden Steroide, die eine starke biologische Aktivität zeigen. (z. B. Virilisation durch die ungestörte, aber intensivierte Androgenproduktion).

4. Pathophysiologie und Klinik der einzelnen Formen

a) 21-Hydroxylasedefekt ohne Salzverlust

Es ist noch nicht geklärt, ob es sich beim 21-Hydroxylasedefekt ohne Salzverlustsyndrom um eine leichtere Form des gleichen Enzymdefekts handelt als beim AGS mit Salzverlust oder ob Progesteron und 17-OH-Progesteron von 2 verschiedenen 21-Hydroxylasen hydroxyliert werden (36).

Da das 17-OH-Progesteron und eventuell auch das Progesteron nicht in ausreichendem Maße hydroxyliert werden können, kommt es zu einer vermehrten Bildung von androgenen Hormonen. Im Vordergrund stehen bei diesem Defekt deshalb die androgenen Symptome.

Die einzige Auswirkung der Androgenüberproduktion beim Feten ist eine Entwicklungsstörung des äußeren Genitales beim Mädchen. Das innere Genitale bleibt dagegen unbeeinflußt, es handelt sich also um einen Pseudohermaphroditismus femininus. Die Mädchen kommen mit einem äußeren Genitale zur Welt, das alle Übergangsformen von einer nur geringfügigen Vergrößerung der Clitoris bis zur

vollkommenen Vermännlichung zeigen kann. Meist haben sie eine Urogenitalöffnung, die sich in der Tiefe in Vagina und Urethra teilt.

Die Jungen sind bei der Geburt völlig unauffällig. Bei ihnen nimmt aber die Penisgröße bereits in den ersten Lebensjahren rasch zu, die Hoden bleiben dagegen klein.

Gewicht, Größe und Knochenalter sind bei der Geburt bei allen Patienten normal. Da die Androgene die Knochenreifung und in geringerem Maße auch das Wachstum fördern, läßt sich gegen Ende des ersten Lebensjahres oder später im Röntgenbild eine Beschleunigung der Knochenreifung erkennen. Auch das Längenwachstum ist beschleunigt. Es bleibt jedoch hinter der Knochenreifung zurück. Die Folge davon ist ein frühzeitiger Epiphysenschluß mit etwa 10 Jahren. Unbehandelte Patienten sind also im ersten Lebensjahr normal groß, zwischen dem 2. und 10. Lebensjahr für ihr Alter zu groß und ab etwa 13 Jahren zu klein.

Die sekundären Geschlechtsmerkmale beginnen schon im 2. Lebensjahr zu erscheinen und zwar isosexuell bei den Jungen und heterosexuell bei den Mädchen: zuerst Pubesbehaarung, dann Axillar- und Körperbehaarung mit 4 - 7 Jahren. Mit etwa 10 Jahren kommen die Kinder in den Stimmbruch, der Bartwuchs beginnt, die Muskulatur und der Körperbau nehmen bei beiden Geschlechtern männliche Formen an.

Im Gegensatz dazu steht aber ein Entwicklungsrückstand der Gonaden. Die Sekretion der hypophysären Gonadotropine wird nämlich durch die zirkulierenden Nebennierenandrogene gehemmt. Es handelt sich also um einen hypogonadotropen Hypogonadismus. Beim Mädchen besteht eine primäre Amenorrhoe, und die Brustentwicklung bleibt aus; beim Knaben bleiben die Hoden klein und infertil. Es besteht eine Pseudopubertas praecox.

Die intellektuelle und psychische Reifung sind dagegen nicht beschleunigt. Die körperliche Leistungsfähigkeit ist meist nicht beeinflußt, da für den Normalfall noch genügend Kortison gebildet wird.

Aus dem bisher gesagten lassen sich die Laborbefunde leicht verstehen: es kommt zu einem Anstieg der intermediären Steroidmetaboliten im Urin, besonders der 17-Ketosteroide, der totalen 17-Hydroxykortikoide, sowie von Pregnantriol und Pregnantriolon, den Kataboliten des aufgestauten 17-OH-Progesterons. Im Plasma lassen sich erhöhte Spiegel von 17-OH-Progesteron und der Androgene Androstendion und Testosteron ermitteln.

b) 21-Hydroxylasedefekt mit Salzverlustsyndrom

Das Salzverlustsyndrom kommt in etwa 1/3 der Fälle mit 21-Hydroxylasedefekt vor (30); nach Prader (36) werden allerdings in neuerer Zeit mehr Kinder mit Salzverlust diagnostiziert als ohne. Die Symptome treten meist im frühen Säuglingsalter auf; im späteren Alter kommt es nur noch sehr selten zu Salzverlustkrisen, wenn diese nicht schon beim Säugling manifest geworden sind.

Die klinischen Hauptsymptome leiten sich aus dem bestehenden relativen Aldosteronmangel ab. Einige Tage bis Wochen nach der Geburt kommt es zum Salzverlust, was sich in Anorexie, mangelhafter Gewichtszunahme, Lethargie, Erbrechen und leichten Durchfällen äußern kann. Dazwischen kann es durch Streßsituationen, meist Infektionen, zu Krisen kommen, die unbehandelt zum Tode führen. Es kommt zum Gewichtssturz, Exsiccose und hypovolämischen Schock. An Laborwerten findet man eine Hyponatriämie, eine Hyperkaliämie und normale bis verminderte Chlorwerte, sowie eine Hämokonzentration.

Bei einem Teil der Patienten verschwinden diese Symptome im Laufe der Zeit, was wahrscheinlich davon kommt, daß die Patienten instinktiv mehr Salz aufnehmen.

Neben den Salzverlustsymptomen treten natürlich alle vorher schon beschriebenen androgenen Symptome auf. Nur Wachstum und Knochenreifung bleiben durch die Elektrolytstoffwechselstörung in den ersten 2 Jahren eher zurück.

Außer dem relativen Aldosteronmangel führt wahrscheinlich auch das erhöhte Progesteron, das einen antagonistischen Effekt zur Mineralokortikoidwirkung hat, zur Salzverlustkrise (36).

c) 11ß-Hydroxylasedefekt

Er kommt nach Kurlander in etwa 5 % der Fälle vor (30). Durch den Mangel an 11ß-Hydroxylase wird Desoxykortikosteron (=DOC) angehäuft. Dieses ist ein Mineralokortikoid und führt so zur Hypertonie. Die Androgene sind weniger stark erhöht als bei den vorigen Krankheitsbildern. Ein Salzverlust besteht nie.

d) 3ß-Hydroxylasedefekt

Hierbei handelt es sich um ein sehr seltenes und fast immer sehr schweres Krankheitsbild mit Salzverlustsyndrom und Addison ähnlichen Krisen. Trotz Therapie sterben die Kinder meist sehr jung. Es werden nicht vermehrt Androgene produziert.

5. Diagnose und Differentialdiagnose

Die Diagnose stützt sich auf die Familienanamnese, Eigenanamnese, besonders die Beschaffenheit des Genitales

bei der Geburt, klinische Untersuchung mit Feststellung des Längen- und Knochenalters und die jeweils typischen Laborbefunde. Charakteristisch ist die erhöhte und durch Glucokortikoide zu normalisierende Steroidausscheidung im Urin und erhöhte 17-OH-Progesteron- sowie Testosteronspiegel im Plasma (44).

Bei weiblichen Patienten mit stark männlich erscheinendem Genitale ist es zunächst wichtig, das Geschlecht festzustellen. Dies geschieht mittels Sexchromatinbestimmung aus Mundschleimhaut oder Haarwurzeln oder einer Chromosomen-Analyse. Wenn ein Sinus urogenitalis besteht, muß die Störung kongenital sein. Differentialdiagnostisch kommen ein echter Hermaphroditismus, ein Androgen-produzierender Tumor der Mutter oder Gestageneinnahme der Mutter während der Gravidität in Betracht. Bei all diesen Krankheitsbildern kommt es jedoch nie zu einer Beschleunigung der Knochenreifung und auch nicht zu den typischen Steroidbefunden. Besteht kein Sinus urogenitalis, kann die Störung auch postnatal aufgetreten sein; es kann sich um einen Androgen-produzierenden Tumor des Ovars oder der NNR handeln. Da diese Tumoren autonom sind, kommt es bei Cortisongabe nicht zu einer Suppression der Ketosteroidausscheidung. Bei den Jungen ist die Diagnose schwieriger, da ihr Genitale zunächst normal ist und zudem bei jungen Säuglingen die charakteristischen Steroidbefunde gelegentlich fehlen. Man kann dann einen Provokationstest mit ACTH machen, der allerdings nicht ungefährlich ist. Eine Pseudopubertas praecox entsteht bei Jungen noch durch einen Leydigzelltumor des Hodens oder einem NNR-Tumor. Auch hier werden die Steroidbefunde durch den Suppressionstest nicht gebessert. Bei einer echten Pubertas praecox vergrößern sich die Hoden.

Das Salzverlustsyndrom wird oft als Pylorus- oder Duodenalstenose verkannt, die Elektrolyt- und Steroidbefun-

de und auch die bei der Durchleuchtung sichtbare rasche Magenentleerung sprechen jedoch für ein AGS. Außerdem wird es manchmal als Brechdurchfall, schwere Nierenmißbildung oder auch als kongenitales Vitium cordis gedeutet, da die Elektrolytstörungen zu Frequenz- und Rhythmusstörungen des Herzens führen.

6. Therapie

Durch eine lebenslängliche Dauermedikation mit Kortisol oder anderen Glukokortikoiden läßt sich der Circulus vitiosus durchbrechen, und die Kinder können sich, wenn sie früh genug behandelt werden, normal entwickeln. Es kommt auch zu einer normalen Gonadenreifung. Es sollte die kleinstmögliche Doses gewählt werden, da es sonst zu einer Wachstumsverlangsamung kommt. Prader (36) empfiehlt, ca. 15 - 25 mg/m^2/24 Std. Cortisol zu geben. Während Streßsituationen ist die Dosis um das 3 - 5fache zu erhöhen. Selbstverständlich müssen Größe, Gewicht, Blutdruck, Steroidbefunde, Knochenalter, sekundäre Geschlechtsmerkmale und Menstruationszyklus ständig überprüft werden. Das einzige, was durch Cortisol unbeeinflußt bleibt, ist die Fehlbildung des äußeren Genitales beim Mädchen. Diese muß operativ korrigiert werden.

Beim Salzverlustsyndrom gibt man zusätzlich vermehrt Natrium, viel Flüssigkeit und natriumretinierende Steroide: Desoxykortikosteronacetat oder Fluorohydrokortison.

7. Wichtigkeit der Knochenalterbestimmung beim AGS

a) Einfluß der einzelnen Hormone auf das Knochen- und Längenalter

Biochemisch betrachtet bedeutet Wachstum die Synthese von Eiweiß und Mukopolysacchariden und die Akkumulation be-

stimmter Mineralien. Faktoren, die den Stoffwechsel in anaboler Richtung beeinflussen, fördern also das Wachstum, Faktoren mit katabolischem Einfluß hemmen es hingegen. Neben der Ernährung sind es besonders bestimmte Hormone, die dies tun.

Hormon	Längen-wachstum	Knochen-reifung	Epiphysen-schluß
Wachstumshormon	++	+	0
Schilddrüsenhormon	++	++	0
Androgene	+	++	++
Östrogene	0	++	++
Corticosteroide	-	-	-

Diese Tabelle (nach Bierich 6) stellt die Wirkung der einzelnen Hormone in Bezug auf Wachstum, Knochenreifung und Epiphysenschluß dar. Wie schon gesagt, haben die Androgene einen stärkeren Effekt auf die Knochenreifung als auf das Knochenwachstum und führen den Epiphysenschluß herbei. Die Cortikosteroide, die ja die Gluconeogenese aus Aminosäuren fördern, also katabol sind, üben auf alle 3 Funktionen einen negativen Einfluß aus.

Ein erhöhter Cortisonspiegel führt außerdem nach Prader (36) vielleicht zu einem sekundären Somatotropinmangel, wobei weniger die Produktion, als vielmehr die Sekretion und periphere anabole Wirkung des Somatotropins beeinflußt wird.

b) Das Knochenalter als Hilfe zur Diagnostik beim AGS

Alle Autoren (3, 36, 30, 34) stimmen überein, daß die Kinder mit AGS mit einem normalen Knochenalter zur Welt kommen und auch in den ersten Lebensmonaten ein normales

Knochenalter haben. Dann allerdings entwickelt sich das Knochenalter sehr viel rascher als das ebenfalls beschleunigte Längenalter. Aceto (3) stellte zum Beispiel bei 42 unbehandelten Kindern bis zu 4 Jahren bei 85 % ein beschleunigtes Knochenalter fest, hingegen nur bei 35 % ein beschleunigtes Längenwachstum. Zur Diagnose des AGS gehört in höherem Alter also auf jeden Fall eine beschleunigte Knochenentwicklung. Auch zur Differentialdiagnose ist es wichtig, das Knochenalter zu kennen. Hat das Kind zum Beispiel ein vermännlichtes Genitale auf Grund einer Gestageneinnahme der Mutter während der Gravidität, so wird seine Knochenentwicklung im späteren Leben nicht beschleunigt sein.Bei der echten Pubertas praecox kommt es nach Mellmann (34) zu einer eher gleichstarken Beschleunigung von Längen- und Knochenalter im Gegensatz zum AGS. Bierich (6) hingegen findet die Entwicklungsdiagramme bei beiden Krankheitsbildern identisch.

c) Das Knochenalter als Therapiekontrolle beim AGS

Unbedingt notwendig ist die Knochenalterbestimmung auch bei der Überwachung der Therapie, denn eine Überdosierung an Cortison führt zu einer starken Verlangsamung des Wachstums und der Reifung, eine Unterdosierung des Cortisons dagegen zur beschleunigten somatischen Entwicklung.

Steroidbestimmungen geben nur den Stand der Therapieeinstellung am Untersuchungstag wieder, sagen aber nicht unbedingt in jedem Fall etwas darüber aus, ob die Einstellung über längere Zeit gleichmäßig gut oder schlecht war. Die Überwachung von Längenwachstum und Knochenreifung dagegen gibt Hinweise auf den "Therapieerfolg" über längere Zeit hinweg.

Allerdings muß berücksichtigt werden, daß das Knochenalter nicht plötzlich, sondern mit einigen Monaten Verspätung auf die Therapie reagiert (34). Nach Kurlander (30) ist es allerdings nicht möglich, Länge und Knochenalter auf Normalwerte zu bringen, denn wenn die Knochenreifung normale Werte annimmt, ist die Länge etwas unter dem Durchschnitt, wenn dagegen das Wachstum normal verläuft, ist die Knochenreifung leicht beschleunigt.

Es sollte also bei Kindern mit AGS mindestens halbjährlich das Knochenalter kontrolliert werden und zwar mit einer Methode, die auch geringe Änderungen kontinuierlich erfaßt.

FRAGESTELLUNG

An Hand von Röntgenaufnahmen von Kindern mit congenitalem AGS wird das Knochenalter der Hand nach 3 Methoden bestimmt und zwar nach den morphischen Methoden von Greulich - Pyle und Tanner - Whitehouse und nach der planimetrischen Methode. Mit Hilfe von Korrelationsdiagrammen und Differenzkorrelogrammen wird versucht, das Verhalten der Methoden zueinander sowie zum Kalenderalter und zum Längenalter zu prüfen. Zu diesem Zweck werden auch Longitudinalverläufe der einzelnen Kinder dargestellt.

Der Methodenvergleich wird nicht getrennt nach Kindern mit und ohne Salzverlustsyndrom und auch nicht getrennt nach Geschlechtern durchgeführt. Das Knochenalter der einzelnen Kinder wurde selbstverständlich getrennt nach Geschlechtern ausgewertet.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

PATIENTENGUT

Die bei der vorliegenden Untersuchung verwendeten Röntgenbilder stammen aus Archiven der v. Haunerschen Universitätskinderklinik in München. Es handelt sich um 363 Röntgenbilder von 80 Kindern mit congenitalem AGS mit 21-Hydroxylasemangel, 59 Mädchen und 21 Jungen. 19 dieser Kinder leiden auch unter einem Salzverlustsyndrom. Die Kinder waren zur Zeit der Untersuchung 0 bis 220 Monate alt. Außer D.E. und K.M. waren alle Kinder zu Beginn der Aufzeichnungen bereits behandelt.

Von den Kindern, von denen 4 oder mehr Röntgenbilder vorlagen, wurden longitudinale Verlaufsstudien angefertigt. Dies waren 38 Kinder, davon 28 Mädchen und 10 Jungen.

Die meisten der ausgewerteten Röntgenbilder stammen von linken Händen, einige jedoch auch von rechten. Diese wurden aber nicht getrennt behandelt, da es keine signifikanten Unterschiede im Knochenalter der rechten und linken Hand gibt.

METHODENDARSTELLUNG

1. Methode nach Greulich - Pyle

Die Methode nach Greulich - Pyle ist eine morphische Methode. Verwendet wurde bei der Untersuchung der 1959 erschienene Atlas (22). Die Röntgenbilder wurden nach der "bone-specific bone-age" Methode ausgewertet. Dabei wird jeder Knochenkern der Hand einzeln bewertet und ihm ein bestimmter Standard zugeordnet.
Die Bewertung beruht auf der Basis eines spezifischen morphologischen Bildes des Knochenkerns, das einem bestimmten Entwicklungsstatus entspricht und "Maturity indicator" genannt wird.

Für jedes der 29 Ossifikationszentren der Hand sind 8 - 11 Formänderungen, die diese Reifeindikatoren darstellen, beschrieben und zur Verdeutlichung eine Abbildung beigefügt. Die Beschreibung der Knochenkerne in den Epiphysen und Metacarpalia ist zum Teil zusammengefaßt, es wird jedoch jeder Kern einzeln bewertet.

III

The proximal margin of the epiphysis has begun to flatten. As a rule, the ulnar side of the epiphysis is now pointed; its radial side is relatively thicker and rounded. The longest axis of the epiphysis is transverse.

Male Standards 6 and 7
Female Standards 5 and 6

IV

The growth cartilage plate has attained its characteristic thickness centrally. The outline of the volar margin of the epiphysis begins to be visible within the epiphysial shadow close to its distal dorsal margin and extending around its ulnar tip.

Male Standards 9 and 10
Female Standards 8 and 9

Die Abbildung stammt aus dem Atlas von Greulich und Pyle (22) und stellt den 3. und 4. Schritt in der Entwicklung der Radiusepiphyse dar.
Bei jedem Bild sind 2 Standards für Jungen und Mädchen getrennt angegeben. Wenn ein Standard fettgedruckt war, wurde dieser benützt, wenn beide gleichwertig waren, stets der höhere Standard.

Man betrachtet also jedes Ossifikationszentrum im Röntgenbild einzeln und schätzt anhand des Textes und des dazugehörigen Bildes im Atlas, welche der Reifeindikatoren es bereits erreicht hat. Dann trägt man den gefundenen Standard jedes Knochenkerns in eine Liste ein und

bildet den Median- oder Zentralwert, der besagt, daß die Hälfte der Ereignisse jünger, die Hälfte älter ist. Jeder Knochenkern wird dabei gleich stark bewertet. Aus diesem Standardmedianwert bestimmt man dann nach einer Tabelle für Jungen und Mädchen getrennt das Gesamtknochenalter. Die Intervalle zwischen den den einzelnen Standards entsprechenden Knochenaltern betragen in den ersten 1 1/2 Jahren 3 Monate, bis zu 5 Jahren 4 - 6 Monate und später 8 - 14 Monate. Eine Interpolation ist nicht möglich. Das Knochenalter steigt also nicht kontinuierlich, sondern stufenförmig in zum Teil recht großen Intervallen an. Dies ist besonders schwerwiegend, wenn man bedenkt, daß im Extremfall die Beurteilung eines einzelnen Knochenkerns das Gesamtknochenalter um 14 Monate verändern kann, da ja nicht der Durchschnitts-, sondern der Medianwert gebildet wird. Auch Acheson (2), Graham (19) und Roche (40) finden die Intervalle zwischen den Entwicklungstufen zu groß.

Man stellt oft im Röntgenbild eine eindeutige Reifung gegenüber dem vorigen fest, die sich jedoch nicht im Gesamtknochenalter ausdrückt, da der nächst höhere Medianstandard noch nicht erreicht ist. So bestimmt man nicht das wahre Knochenalter, sondern meist ein zu niedriges, da ja auch bei den Standards der Einzelknochen nicht interpoliert werden kann und so immer der niedrigere Wert genommen wird, wenn der nächsthöhere Standard noch nicht ganz erreicht ist. Die Endstufe der Knochenalterbestimmung liegt bei dieser Methode bei den Mädchen bei 15 und bei den Jungen bei 16 Jahren. Dies ist für die Beurteilung der Entwicklung zu früh.

Die Methode Greulich - Pyle setzt voraus, daß die Reihenfolge in der Erscheinung der Knochenkerne immer gleich ist. So entstehen Schwierigkeiten, wenn ein Knochenkern noch nicht erschienen ist, der eigentlich bereits da sein müßte. Bewertet man diesen Kern nicht, wie es Roche vorschlägt (40), so wird das Gesamtknochenalter zu hoch ein-

geschätzt, denn es wird ja von dem noch nicht erschienenen Kern nicht beeinflußt. In der vorliegenden Arbeit wurden deshalb die Kerne, die noch nicht erschienen waren und deren Erscheinungswerte unter dem Medianwert lagen, so behandelt, als wären sie soeben erschienen, und ihnen der betreffende Standard gegeben. Die Beurteilung der Röntgenbilder nach dem Atlas ist nicht immer leicht und eindeutig. Besondere Schwierigkeiten ergaben sich bei der Beurteilung, ob die Carpalia ihre Erwachsenenform bereits erreicht hatten oder nicht. Bei genauerer Betrachtung der Methode fällt auf, daß manchmal geringe Formänderungen eine starke Erhöhung des Standards bewirken.

Hier einige Beispiele davon:

Knaben,
Standard 8 (24 Mon.)
Mädchen,
Standard 7 (20 Mon.)

Knaben,
Standard 16 (84 Mon.)
Mädchen,
Standard 10 (36 Mon.)

Die Abbildung zeigt die Entwicklungsstufe V und VI des Capitatums und Hamatums und die dazugehörigen Standardwerte. In Klammern ist das entsprechende Einzelknochenalter angegeben. Auffallend ist, daß die gleiche Formänderung bei den Mädchen in 16 Monaten geschieht, während die Jungen 60 Monate dazu brauchen.

Andererseits werden manchmal deutlich sichtbare Formänderungen überhaupt nicht bewertet, wie zum Beispiel bei der Ulna:

Jungen, Standard 17

Jungen, Standard 17

Besonders groß sind die Bewertungssprünge bei den Phalangen:

Proximale Daumenphalanx:

Jungen,
Standard 14 (60 Mon.)
Mädchen,
Standard 10 (36 Mon.)

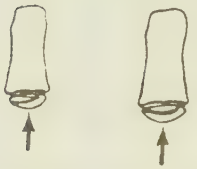
Jungen,
Standard 20 (132 Mon.)
Mädchen,
Standard 16 (94 Mon.)

Proximale Phalangen II, III, IV:

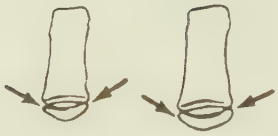
Jungen,
Standard 14 (60 Mon.)
Mädchen,
Standard 10 (36 Mon.)

Jungen,
Standard 20 (132 Mon.)
Mädchen,
Standard 17 (106 Mon.)

Mittelphalangen II, III, IV, V:



Jungen,
Standard 14 (60 Mon.)
Mädchen,
Standard 12 (50 Mon.)



Jungen,
Standard 22 (150 Mon.)
Mädchen,
Standard 17 (106 Mon.)

Bei den distalen Phalangen sind die Sprünge ähnlich groß. So liegen die Phalangen in der Zeit, in der es keine Standardänderung für sie gibt, meist hinter den Carpalia zurück. Sie beeinflussen wegen ihrer Überzahl aber den Medianwert stark. Man sieht daraus deutlich, welch große Auswirkungen kleine Fehler oder die subjektive Meinung auf die Einschätzung des Gesamtknochenalters haben können.

2. Die Methode nach Tanner - Whitehouse

Auch diese Methode beruht auf einer Beurteilung der Formveränderung der einzelnen Knochenkerne. Verwendet wurde das 1962 erschienene Score-System (54).

Die Methode Tanner - Whitehouse bewertet folgende Knochenkerne:
(In Klammern sind die Scorewerte der jeweiligen Endstufe angegeben)

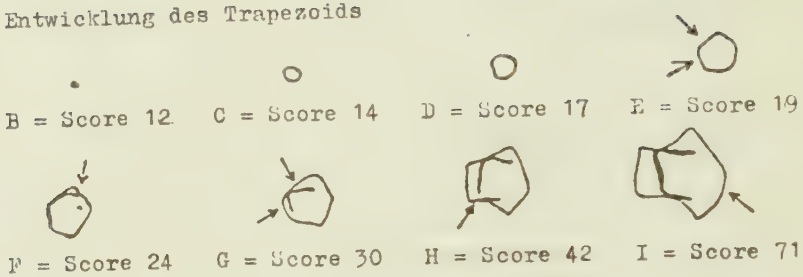
Radiusepiphyse	(100)
Ulnaepiphyse	(100)
Metacarpale I	(33)
Metacarpale III u. V	(je 25)
prox. Daumenphalanx	(33)
prox. Phalanx III u. V	(je 25)
mittlere Phalanx III u. V	(je 25)
distale Daumenphalanx	(34)
distale Phalanx III u. V	(je 25)
	500

Capitatum	(72)
Hamatum	(72)
Triquetrum	(72)
Lunatum	(71)
Naviculare	(71)
Trapezium	(71)
Trapezoideum	(71)
	500

Insgesamt werden also 20 Knochenkerne ausgewertet. Der II. und IV. Finger werden nicht beurteilt.

Ähnlich wie bei Greulich - Pyle sind die Formänderungen der einzelnen Knochenkerne schematisch dargestellt und mit Buchstaben von B - I bezeichnet. Es werden also 8 Formänderungen beschrieben. Nur die Radiusepiphyse umfaßt 9 Stufen.

Entwicklung des Trapezoids



Die Abbildung zeigt die Entwicklung des Trapezoids mit den dazugehörigen Scorewerten.

Auf der anderen Seite steht für jeden Buchstaben ein erläuternder Text und der jeweilige Scorewert. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, daß der Text das wichtigere Beurteilungskriterium ist und die Bilder ihn nur ergänzen. Für jede Stufe sind 1, 2 oder 3 Reifemerkmale beschrieben, die mit i, ii und iii bezeichnet werden. Ist nur 1 Merkmal vorhanden (i), so muß dieses auf dem Röntgenbild sichtbar sein, um diese Stufe zu erreichen. Sind 2 Kriterien beschrieben (i und ii), so muß mindestens eines davon bereits erschienen sein, von 3 beschriebenen Merkmalen (i, ii, iii) müssen es 2 sein.

Die auf diese Weise für jeden Knochenkern erhaltenen Scorewerte werden in eine Liste eingetragen und zusammengezählt. Aus ihrer Summe wird nach Tabellen für Jungen und Mädchen getrennt das Gesamtknochenalter bestimmt. Dieses schreitet nicht in Intervallen, sondern kontinuierlich fort. Außerdem sind noch die Perzentilenkurven mit P_{10}, P_{25}, P_{75}, P_{90} angegeben.

Die Knochenalterbestimmung beginnt bei Tanner - Whitehouse erst mit 1 Jahr. Das Erwachsenenalter liegt bei den Mädchen bei 17, bei den Jungen bei 19 Jahren.

Durch die zugeteilten Scorewerte wird eine völlig willkürliche Wertung der Knochenkerne vorgenommen. So wird das Gesamtknochenalter zu 70 % von den Carpalia und der Radius- und Ulnaepiphyse bestimmt, obwohl diese alle nicht zu den von Garn gefundenen Kernen mit der höchsten Übereinstimmung gehören (11).

Wie bei der Methode nach Greulich - Pyle fällt es auch bei der Methode Tanner - Whitehouse oft schwer, zu beurteilen, ob bei den Carpalia die Erwachsenenform bereits erreicht ist.
Das 1972 erschienene Score-System, Tanner - Whitehouse II (55) und die endgültige Fassung von 1975 (56) berücksichtigen die beiden obengenannten Probleme. Einmal wurden schwierig zu diskriminierende Entwicklungsstufen wie zum Beispiel "Der Knochen hat seine Reifeform erreicht" oder "Der Epiphysenschluß ist abgeschlossen" eliminiert. Zum anderen wurde in einen 20-Knochen-Score, einen Radius-Ulna-kleine Epiphysen-Score und einen Carpalia-Score unterschieden.

Auch bei der Methode Tanner - Whitehouse wird genau wie bei Greulich - Pyle bei der Beurteilung der Reifestufen solange der niedrigere Wert angenommen, bis der nächsthöhere vollständig erreicht ist. Der daraus entstehende Fehler ist aber nicht so groß wie bei Greulich - Pyle, da das Gesamtknochenalter kontinuierlich fortschreitet.
Die Methode Tanner - Whitehouse ist nicht zeitraubender als die nach Greulich - Pyle, wie das oft in der Literatur behauptet wird.

3. Die planimetrische Methode

Bei der planimetrischen Methode wird die Fläche der im Röntgenbild projizierten Knochenkerne gemessen und versucht, daraus auf den Reifegrad des Skelettes zu schließen. Bewertet wurden folgende Ossifikationszentren der Handwurzel, 7 Carpalia und 3 Epiphysen:

Capitatum	Lunatum
Hamatum	Trapezoideum
Radiusepiphyse	Trapezium
Triquetrum	Naviculare
Daumenepiphyse	Ulnaepiphyse

Das Röntgenbild wird in vergrößertem Maßstab 1 : 4 oder 1 : 5 auf ein Papier projiziert und die Randkonturen der einzelnen Knochenkerne werden nachgezeichnet. Diese werden dann mit einem Ott-Planimeter umfahren und aus dem Flächeninhalt nach Tabellen für Jungen und Mädchen getrennt das Einzelknochenalter festgestellt. Aus dem arithmetischen Mittel dieser Einzelknochenalter ergibt sich das mittlere karpometrische Knochenalter. Jeder Kern wird also gleich stark bewertet. Es ergibt sich im Gegensatz zu der Methode Greulich - Pyle ein kontinuierlich fortschreitendes Knochenalter, das geeignet ist, auch geringe Zuwachsraten zu erfassen.

Allerdings kann der durch das karpometrische Verfahren gewonnene Wert für sich allein niemals ein echtes Knochenalter sein, da Größenzunahme nicht gleich Reifung ist. In den ersten Jahren wird zwar vorwiegend die Reifung und Differenzierung beurteilt, denn es wird überwiegend die Umwandlung der knorpeligen Matritze in Knochen gemessen; sobald aber der ganze Knorpel umgewandelt ist, wird nur noch ein Größenwachstum festgestellt. Besonders der Schluß der Epiphysenfugen kann mit karpometrischen Mitteln nicht erfaßt werden.

Außerdem wird mit zunehmendem Alter das planimetrische Knochenalter immer stärker von der zu erwartenden Endgröße des Kindes mitbestimmt. Endgültig große Kinder haben deshalb eine scheinbar beschleunigtere Knochenreifung als endgültig kleine Kinder des gleichen Alters. Das planimetrische Verfahren ist also nur als Hilfsgröße zu betrachten, aber für Verlaufskontrollen ist es besser geeignet als Greulich - Pyle. Ein weiterer Nachteil des planimetrischen Verfahrens ist, daß nur Kerne bewertet werden, die nach Garn (11) eine geringere Übereinstimmung mit dem Gesamtknochenalter zeigen.

Es besteht zu den vorgenannten Verfahren also nicht nur eine Differenz in der Methode, sondern auch in der Auswahl der Knochenkerne, da die Fingerepiphysen völlig unberücksichtigt bleiben.

Ein großer Vorteil der planimetrischen Methode ist es, daß sie im Gegensatz zu den beiden anderen völlig frei von subjektiven Bewertungsmaßstäben ist.

E R G E B N I S S E

Longitudinalstudien

Die Longitudinalstudien stammen von 38 Kindern, von denen 13 unter einem Salzverlustsyndrom leiden. In den Diagrammen (siehe Anhang Abb. 16 - 53) werden die nach den verschiedenen Methoden bestimmten Knochenalter und das Längenalter gegen das Kalenderalter aufgetragen und so mit diesem und untereinander verglichen. Außerdem ist die therapeutisch verabreichte Cortisondosis angegeben, so daß der Einfluß dieser Therapie auf die einzelnen Entwicklungsparameter festgestellt werden kann. Die verschiedenen Glucocorticoide, meist Prednison, wurden nach dem Verhältnis 1 mg Prednison entspricht 5 mg Cortisol umgerechnet.

1. Verhältnis des Knochenalters zum Längenalter

Das Längenalter ist in 30 Fällen, das sind 79 %, den ganzen Verlauf über niedriger als die Knochenalter nach sämtlichen Methoden. Je weiter die Kurven der nach den 3 verschiedenen Methoden bestimmten Knochenalter über dem Lebensalter liegen, desto weiter liegen sie im allgemeinen auch über der Längenalterkurve. Bei 9 Patienten befindet sich diese sogar noch unter dem Lebensalter, während in diesen Fällen die Knochenalterkurven deutlich über ihm liegen. Nur bei 4 Patienten ist das Längenalter fast während des ganzen Verlaufs höher als das Knochenalter nach Greulich - Pyle, jedoch niedriger als die Knochenalter nach den beiden anderen Methoden (Abb. 18, 22, 23, 53), davon leiden 2 Patienten unter einem Salzverlustsyndrom.

In 2 Fällen überschneiden sich Längenalter- und Knochenalterkurven immer wieder (Abb. 32 u. 34). Außer in einem Fall (Abb. 23) ist das Knochenalter nie beschleunigt, wenn es niedrigere oder gleich hohe Werte wie das Längenalter erreicht.

Eine auffallende Parallelität zwischen den Längenalterkurven und den planimetrischen Knochenalterkurven ist in 13 Verläufen zu sehen. Das Skelettalter nach Tanner - Whitehouse verläuft dagegen nur in 5 Fällen parallel zum Längenalter. Das Knochenalter nach Greulich - Pyle läuft nur in 3 Kurven parallel dazu, was allerdings auch durch den stufenförmigen Verlauf dieser Methode mitbedingt ist.

2. Das Verhältnis der verschiedenen Knochenaltermethoden zueinander

Wenn das Knochenalter in nicht zu großen Intervallen bestimmt wurde, fällt in den Diagrammen der stufenförmige Verlauf der Methode Greulich - Pyle im Gegensatz zum kontinuierlichen Fortschreiten der anderen Methoden auf. So bleibt das Skelettalter nach Greulich - Pyle in 15 Fällen mindestens 2, oft aber mehrere Werte hintereinander auf der gleichen Stufe stehen, während des Knochenalter nach den anderen beiden Methoden im gleichen Zeitraum deutliche Fortschritte macht. Bei 4 Patienten (Abb. 16, 17, 28, 30) sieht man, daß das Knochenalter nach Greulich - Pyle schon mit 180 Monaten bei den Mädchen und 192 Monaten bei den Jungen seine Endstufe erreicht hat, während die anderen Methoden noch darüberhinausgehen.

In 19 Fällen, also in 50 % der Fälle, liegt das Knochenalter nach Tanner - Whitehouse mit geringen Ausnahmen den ganzen Verlauf über an der Spitze der Knochenalterwerte. Das planimetrische Knochenalter ist in 5 Kurven höher als die morphischen Werte. Bemerkenswert ist, daß davon in 3 Fällen das Längenalter nicht an unterster Stelle liegt. Die Methode nach Greulich - Pyle liegt nur in einer Kurve in 3/4 des Verlaufes ganz oben.

Bei 9 Patienten befindet sich das planimetrische Knochenalter stets an unterster Stelle. Bei 6 dieser Kurven liegt das planimetrische Skelettalter von Beginn der Aufzeichnungen an über 100 Monaten. In allen 9 Fällen ist das Längenalter deutlich niedriger als das Knochenalter nach den morphischen Methoden. Bei den 3 Kindern, bei denen die planimetrischen Werte besonders weit unter den morphischen liegen (Abb. 30, 49, 52) liegt auch das Längenalter sehr deutlich unter ihnen.

Das Knochenalter nach Greulich - Pyle hat in 8 Fällen, von kurzfristigen Ausnahmen abgesehen, die niedrigsten Werte. In 4 Fällen davon liegt es sogar niedriger als das Längenalter. Bei 5 dieser 8 Kurven liegt das Knochenalter nach Greulich - Pyle zwischen 15 und 115 Monaten. Das Skelettalter nach Tanner - Whitehouse befindet sich, außer bei einigen Einzelwerten, die aber sehr nahe bei den anderen Werten liegen, nie an letzter Stelle.

Bei einem Kind (Abb. 34) überschneiden sich alle 4 Kurven während des ganzen Verlaufes immer wieder, bei 2 Kindern (Abb. 45, 46) nur im ersten Abschnitt des Diagramms. Es handelt sich dabei stets um sehr junge Kinder, bei denen alle Werte dicht beieinander liegen und bei denen sehr früh mit der Therapie begonnen wurde.

In 7 Fällen überschneiden sich während des ganzen Verlaufs und in weiteren 2 Fällen in einer Hälfte des Diagramms alle 3 Knochenalterwerte häufig. Die Kurven lassen in Bezug auf ihr Verhalten zu den Normwerten und zum Längenalter keine Gemeinsamkeiten erkennen. Die einzelnen Knochenalterwerte liegen meist sehr dicht beieinander. Außer bei einem Kind wurde stets sehr früh mit der Therapie begonnen.

Die Knochenalterkurven der beiden morphischen Methoden überschneiden sich bei 5 Kindern. Bei 4 davon liegt das planimetrische Skelettalter über ihnen, bei 4 darunter. Die Überschneidungen sind oft durch den stufenförmigen Anstieg der Methode Greulich - Pyle bedingt. Die meisten Überschneidungen, nämlich in 10 Diagrammen, kommen zwischen der planimetrischen Methode und dem Knochenalter nach Greulich - Pyle vor. In allen Fällen liegt das Skelettalter nach Tanner - Whitehouse über den beiden Kurven, das Längenalter unter ihnen. Da die Werte der beiden Knochenalter meist dicht beieinander liegen, das stufenförmige Ansteigen der Methode Greulich - Pyle eine Rolle spielt und keine signifikanten Gemeinsamkeiten zu erkennen sind, läßt sich keine Aussage darüber machen, welches Knochenalter zu welcher Zeitspanne über dem anderen liegt.

In einem Fall (Abb. 32) überschneiden sich das Längenalter und die morphischen Methoden, während das planimetrische Knochenalter an oberster Stelle liegt.

3. Verhalten der einzelnen Kurven bei Dosisänderung

Theoretisch müßte eine Dosiserhöhung nach einigen Monaten zu einer Verlangsamung von Wachstum und Knochenreifung führen und damit zu einer Verflachung der Kurve; eine Cortisonreduzierung dagegen müßte einen steileren Kurvenanstieg nach sich ziehen. Es ist nicht immer leicht zu entscheiden, ob eine Änderung in der Steilheit der Kurve durch die Therapie bedingt war, besonders wenn sie sehr rasch auf die Dosiserhöhung erfolgt. Am schwierigsten war die Beurteilung bei der Methode Greulich - Pyle, die ja schon von sich aus einen diskontinuierlichen Kurvenverlauf ergibt.

Bei einem Versuch das Verhalten der einzelnen Knochenalter- und Längenalterkurven auf Therapieänderungen zu untersuchen, ergab sich folgendes:

	Reaktion auf Dosiserhöhung	Reaktion auf Dosisreduzierung
Knochenalter nach Tanner - Whitehouse	80 %	78 %
Knochenalter nach Greulich - Pyle	38 %	71 %
planimetrisches Knochenalter	57 %	58 %
Längenalter	33 %	63 %

Die Abbildung zeigt, wieviel Prozent der Werte jeweils deutlich sichtbar auf eine Dosisänderung reagierten.

Es ist zu erkennen, daß das Knochenalter nach Tanner - Whitehouse am deutlichsten und das Längenalter am wenigsten reagiert. Eine Dosisreduzierung bewirkt beim Längenalter und beim Knochenalter nach Greulich - Pyle offensichtlich häufiger eine deutlich sichtbare Reaktion als eine Dosiserhöhung. Die Werte für Greulich - Pyle sind allerdings aus dem schon benannten Grund nur mit Einschränkungen zu werten.

Querschnittsuntersuchungen

Mit Hilfe von Korrelationsdiagrammen und Differenzkorrelogrammen werden zwischen den Knochenaltern nach den 3 Methoden und dem Kalender- und Längenalter und zwischen den Methoden untereinander Vergleiche angestellt.

In den graphischen Darstellungen wurden die Alterswerte auf der x-Achse in einer Intervallbreite von 2 Monaten und auf der y-Achse in einer Intervallbreite von 4 Monaten abgedruckt, auch wenn sie in Wirklichkeit, außer der Methode Greulich - Pyle, jeden beliebigen ganzzahligen Wert annehmen können. Alle Zwischenwerte fallen also zwangsläufig in den Diagrammen auf die Grenzwerte der Intervalle.

Alle Werte über 200 Monaten wurden bei der graphischen Darstellung aus technischen Gründen weggelassen. Ebenso wurden die Werte, die nach der Methode Tanner - Whitehouse, die ja erst mit 12 Monaten beginnt, noch nicht schätzbar, also gleich 0 waren, weggelassen.

Beziehungen zwischen Kalenderalter und Knochenalter nach Greulich - Pyle (Abb. 1)

In dem Diagramm Kalenderalter gegen Knochenalter nach Greulich - Pyle fällt der typische, in Richtung der y-Achse stufenförmige Verlauf auf. Dies ist bedingt durch die Methode Greulich - Pyle, die das Knochenalter nicht kontinuierlich, sondern in zum Teil großen Intervallen bestimmt. Bis zu 40 Monaten liegen die Mehrzahl der Fälle, nämlich 51, rechts von der gedachten Winkelhalbierenden, nur 31 liegen links davon. In diesem Bereich liegt also das Knochenalter nach Greulich - Pyle. im Durchschnitt etwas unter dem Kalenderalter.
Ab 40 Monaten sind insgesamt nur noch 28 Fälle zum Kalenderalter hin verschoben, die meisten davon zwischen 40 und 68 Monaten und nach 168 Monaten. In dem dazwischenliegenden Bereich liegt das Knochenalter außer in 5 Fällen stets über dem Kalenderalter. Insgesamt wird in 78 % der Fälle das Knochenalter nach Greulich - Pyle höher eingeschätzt als das Kalenderalter.

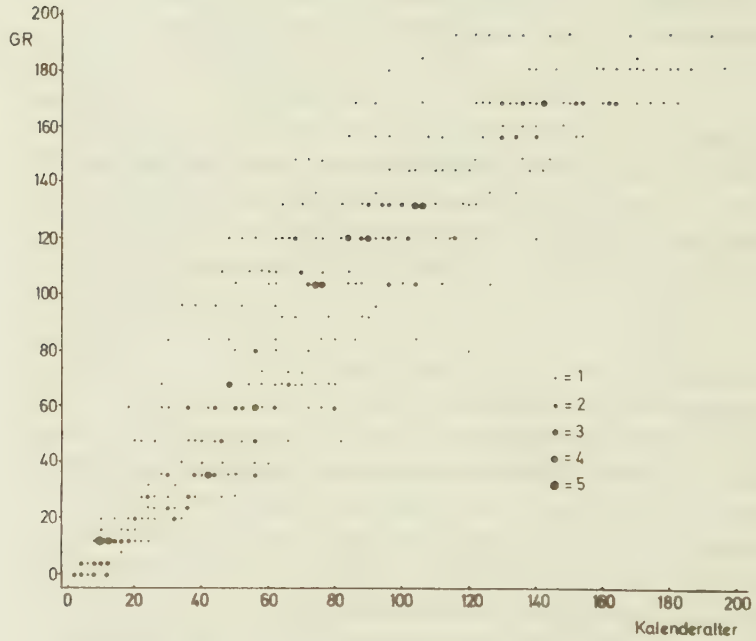


Abb. 1

Korrelationsdiagramm Knochenalter nach Greulich - Pyle zum Kalenderalter

Zahlenangaben in Monaten

Das Knochenalter nach Greulich - Pyle ist in der Mehrzahl der Fälle größer als das Kalenderalter.

Beziehungen zwischen dem Kalenderalter und
dem Knochenalter nach Tanner - Whitehouse (Abb. 2)

Im Gegensatz zum vorigen erscheint in diesem Diagramm die Punktewolke homogen. Auch hier setzt sich wieder der Bereich bis zu 40 Monaten von den anderen Werten etwas ab. Im Gegensatz zu später liegen in diesem Abschnitt etwas mehr Fälle rechts der gedachten Winkelhalbierenden. In 37 Fällen ist in diesem Zeitraum das Kalenderalter höher als das Knochenalter, in 31 Fällen ist es umgekehrt. Außerdem fällt auf, daß die Werte nach Tanner - Whitehouse erst mit 12 Monaten beginnen, was durch die Methode bedingt ist. Die Werte bei denen das Knochenalter nach Tanner - Whitehouse noch nicht schätzbar, also gleich O war, wurden nicht eingezeichnet außer einem, bei dem die Differenz auffallend groß war.

Nach 40 Monaten wird die überwältigende Mehrheit der Fälle nach Tanner - Whitehouse höher eingeschätzt als das Kalenderalter. Nur 12 Fälle wurden niedriger eingeschätzt. Im ganzen Diagramm liegen 86 % der Knochenalterwerte nach Tanner - Whitehouse über dem Kalenderalter.

Beziehungen zwischen dem Kalenderalter und
dem planimetrischen Knochenalter (Abb. 3)

Auch bei diesem Diagramm ist die Punktewolke homogen. Wie auch in den vorigen Abbildungen ist der Bereich bis zu 40 Monaten wieder abgesetzt. In ihm ist das Verhältnis rechts von der Winkelhalbierenden zu links davon 53 : 28. Fast doppelt so oft ist also das Kalenderalter größer als das Knochenalter.

Von 40 - 68 Monaten ist noch in etwa 1/3 der Fälle das Kalenderalter größer, ab 68 Monaten ist dies nur noch bei 30 Werten der Fall. Insgesamt ist in 73 % der Werte das planimetrische Knochenalter höher als das Kalenderalter.

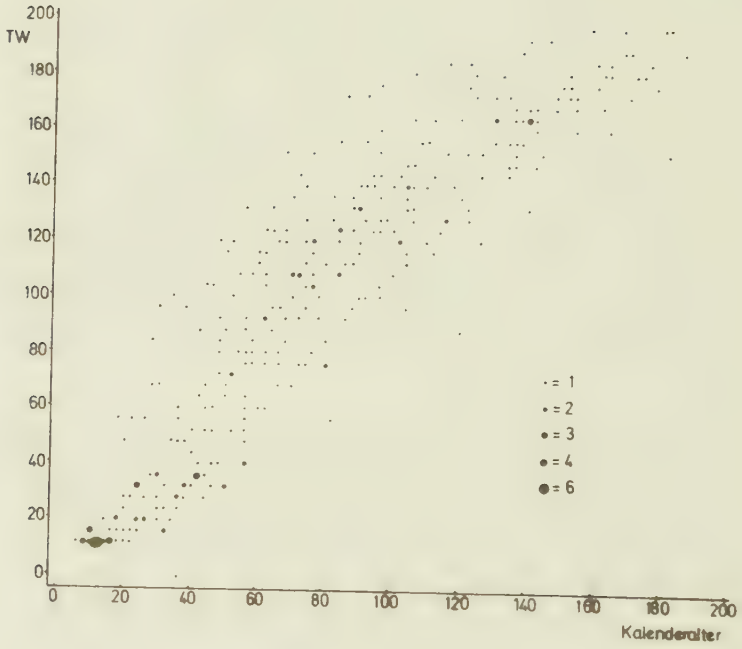


Abb. 2

Korrelationsdiagramm Knochenalter nach Tanner - Whitehouse zum Kalenderalter

Zahlenangaben in Monaten

Bei den meisten Kindern ist das Knochenalter nach Tanner - Whitehouse größer als das Kalenderalter

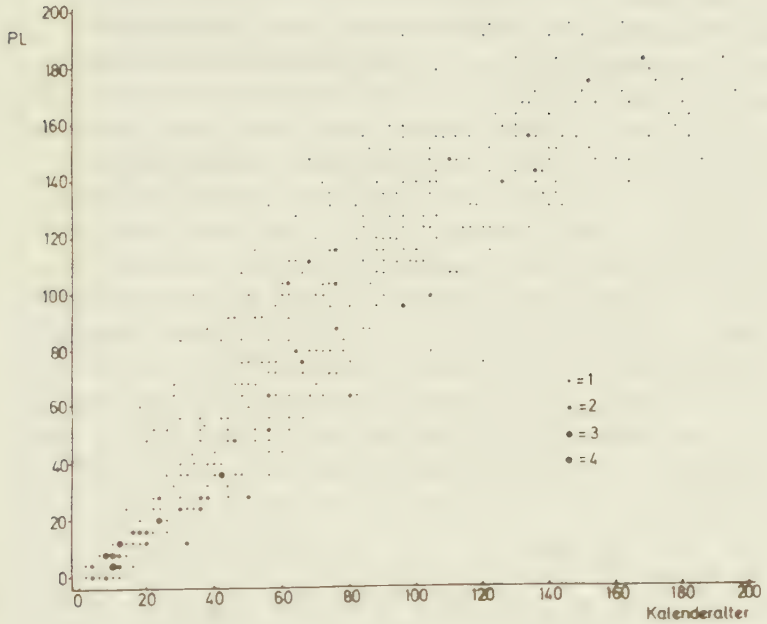


Abb. 3

Korrelationsdiagramm planimetrisches Knochenalter zum Kalenderalter

Zahlenangaben in Monaten

Das planimetrische Knochenalter ist in der Mehrzahl der Fälle größer als das Kalenderalter

Zusammenfassend kann man sagen, daß nach 40 Monaten das Knochenalter, nach allen 3 Methoden bestimmt, in der Mehrzahl der Fälle über dem Kalenderalter liegt, obwohl die Kinder therapiert wurden. Dies liegt entweder daran, daß die Therapie zu spät begonnen wurde und der Knochenaltervorsprung zur Zeit der Untersuchung noch nicht ganz ausgeglichen war, oder die Knochenreifungsbeschleunigung konnte trotz der Therapie nicht ganz verhindert werden. Es ist auch möglich, daß die Behandlung von den Eltern nicht immer regelmäßig durchgeführt wurde. Bis zu 40 Monaten liegt das Knochenalter meist niedriger als das Kalenderalter. Dies ist dadurch zu erklären, daß im ersten Jahr in der Regel noch kein Knochenaltervorsprung besteht und bei den Kinder, von denen diese Werte stammen, frühzeitig mit der Therapie begonnen wurde. Diese ging vielleicht manchmal etwas über das Ziel hinaus, da die richtige Dosierung besonders zu Beginn der Therapie erst gefunden werden muß. Außerdem macht sich das Salzverlustsyndrom, das ja eher mit einer Verlangsamung der Knochenreifung einhergeht, oft nur in den ersten Jahren bemerkbar.

Beim Vergleich der Methoden untereinander sieht man schon bei diesen Diagrammen, daß die planimetrische Methode das Knochenalter im Durchschnitt am niedrigsten einschätzt und die Methode Tanner - Whitehouse am höchsten. Dies zeigt deutlich ein Vergleich der Fälle, bei denen das Knochenalter unter dem Kalenderalter liegt:

	GP	TW	Plani	
0 - 40 Monate	51	37	53	Werte
40 - 200 Monate	28	12	43	Werte
0 - 200 Monate	22	14	27	%

Gegenüberstellung der Differenzbildung aus Kalenderalter und den Knochenaltern nach den drei verschiedenen Methoden

Bei den folgenden Differenzkorrelogrammen wird jeweils das Knochenalter nach einer bestimmten Methode vom Kalenderalter abgezogen und der Differenz aus dem Kalenderalter und dem Skelettalter nach einer anderen Methode gegenübergestellt.

Für die einzelnen Quadranten gelten folgende Beziehungen, wobei Abb. 4 als Beispiel dient:

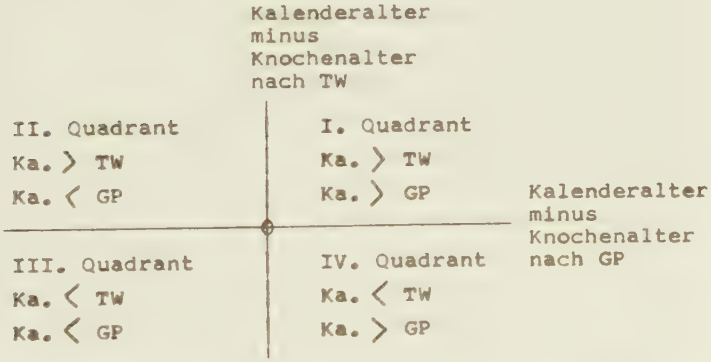


Abb. 4 zeigt die Differenzbildung aus dem Kalenderalter mit dem Knochenalter nach Tanner - Whitehouse im Vergleich zu den Differenzen aus dem Kalenderalter mit dem Knochenalter nach Greulich - Pyle.

Die überwiegende Mehrzahl der Fälle, nämlich 71,1 % liegen im III. Quadranten, das bedeutet, die Skelettalterwerte nach beiden Methoden sind meist größer als das Kalenderalter. Innerhalb des III. Quadranten wiederum liegen die meisten Punkte rechts der gedachten Winkelhalbierenden. Dies ist Ausdruck dafür, daß die Methode

Tanner - Whitehouse das Knochenalter in der Mehrzahl höher einschätzt als die Methode nach Greulich - Pyle. Dies zeigt sich auch darin, daß im II. Quadranten bedeutend weniger, nämlich nur 1,4 % der Werte, liegen als im IV. Quadranten, in dem sich 7,2 % befinden. Dies besagt, daß wesentlich häufiger das Knochenalter nach Greulich - Pyle niedriger als das Kalenderalter ist, während das Skelettalter nach Tanner - Whitehouse über diesem liegt, als umgekehrt. Im I. Quadranten liegen 12,4 % der Punkte. Das Kalenderalter ist in diesen Fällen größer als beide Knochenalter.

Auch bei den Differenzbildungen aus Kalenderalter und den Knochenaltern nach der planimetrischen und der Methode nach Tanner - Whitehouse (Abb. 5) liegen die meisten Werte im III. Quadranten. Wieder befinden sich in diesem Quadranten die meisten Punkte rechts der Winkelhalbierenden. Das Kalenderalter liegt also meist niedriger als die beiden Knochenalter, und die Methode Tanner - Whitehouse schätzt das Skelettalter höher ein als die planimetrische Methode. Dies wird wieder besonders deutlich im Vergleich des II. mit dem IV. Quadranten. In 13,3 % der Werte ist das Kalenderalter größer als das Knochenalter nach beiden Methoden.

Bei dem Differenzkorrelogramm von Kalenderalter und Knochenalter nach der planimetrischen und der Methode nach Greulich - Pyle (Abb. 6) fällt die etwas breitere Streuung der Werte gegenüber den vorigen beiden Abbildungen auf. Wieder befinden sich die meisten, nämlich 65,8 % der Punkte im III. Quadranten. Diesmal verläuft jedoch die Winkelhalbierende etwa in der Mitte der Punktewolke dieses Feldes. Zwar sind auch in diesem Diagramm mehr Fälle im IV. als im II. Quadranten, das Knochenalter nach Greulich - Pyle liegt aber nur bei 4,8 % über dem

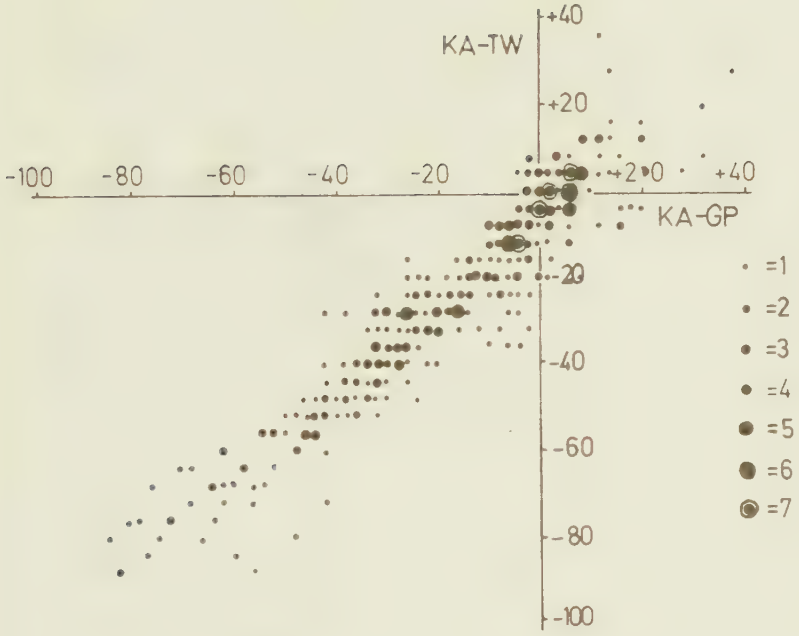


Abb. 4

Korrelationsdiagramm zum Vergleich der Differenzen zwischen den Methodenaltern nach Tanner - Whitehouse und nach Greulich - Pyle mit dem Kalenderalter

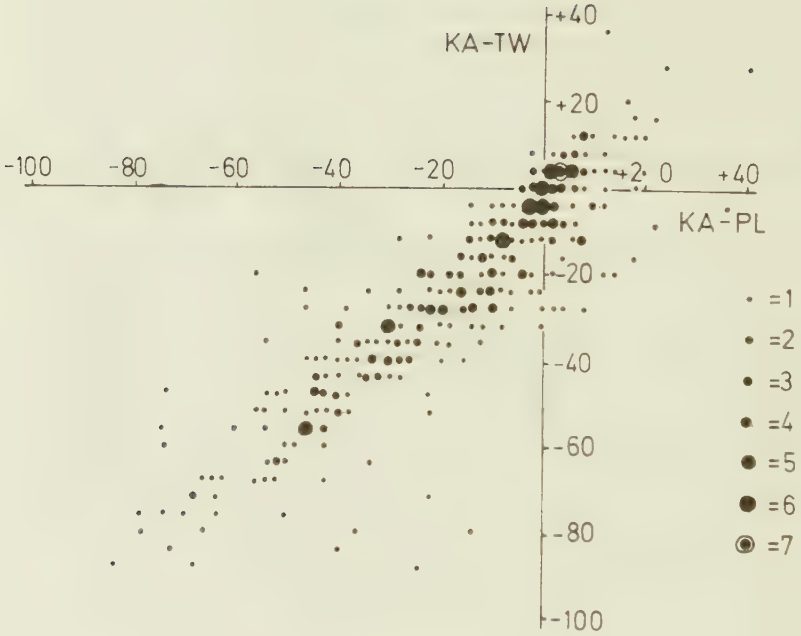


Abb. 5

Korrelationsdiagramm zum Vergleich der Differenzen zwischen den Methodenaltern nach Tanner - Whitehouse und der Planimetrie mit dem Kalenderalter

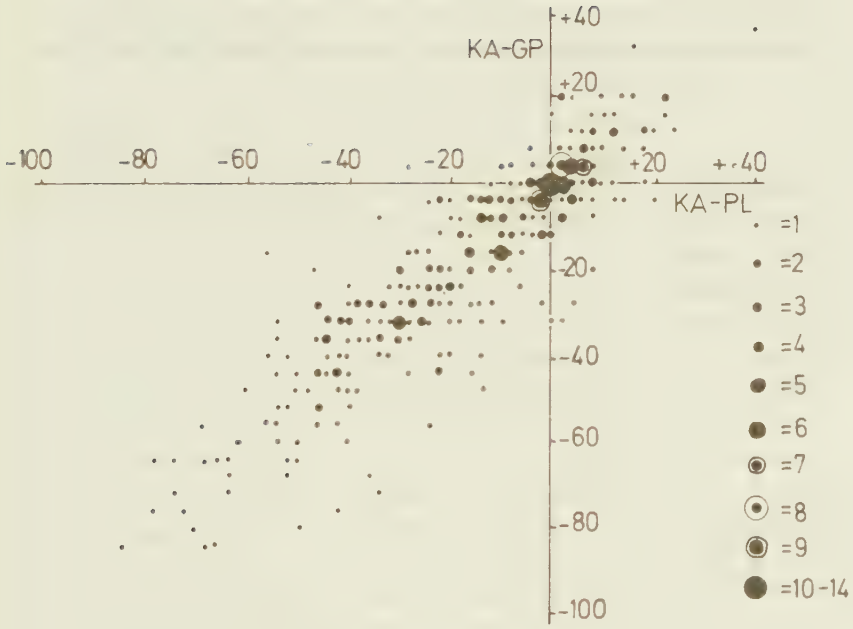


Abb. 6

Korrelationsdiagramm zum Vergleich der Differenzen zwischen den Methodenaltern nach Greulich - Pyle und der Planimetrie mit dem Kalenderalter

Kalenderalter, wenn das planimetrische Skelettalter unter diesem liegt. 16,1 % der Werte, also fast 1/4 mehr als bei den beiden anderen Diagrammen, liegen im I. Quadranten und haben somit nach beiden Methoden ein niedrigeres Knochen- als Kalenderalter.

Die etwas verschiedene Verteilung der Werte in den Differenzkorrelogrammen wird in folgender Tabelle deutlich:

	I	II	III	IV
Kal. - TW gegen Kal. - GP	12,4 %	1,4 %	71,1 %	7,2 %
Kal. - TW gegen Kal. - Pl	13,3 %	0,8 %	67,8 %	8,2 %
Kal. - GP gegen Kal. - Pl	16,1 %	1,1 %	65,8 %	4,8 %

	auf der x-Achse		auf der y-Achse	
	+	-	+	-
Kal. - TW gegen Kal. - GP	4,1 %	0,9 %	0,9 %	1,1 %
Kal. - TW gegen Kal. - Pl	3,4 %	1,4 %	0,3 %	3,4 %
Kal. - GP gegen Kal. - Pl	4,2 %	3,1 %	0,8 %	1,1 %

Beziehungen zwischen dem Längenalter und
dem Knochenalter nach Greulich - Pyle (Abb. 7)

Wie schon in Abb. 1 fällt auch bei diesem Diagramm die schichtenförmige Anordnung der Werte nach Greulich - Pyle mit den freien Intervallen dazwischen auf. Die überwiegende Mehrzahl der Punkte liegt links von der gedachten Winkelhalbierenden, das Knochenalter nach Greulich - Pyle ist also in den meisten Fällen größer als das Längenalter. Nur bei 40 Werten, das sind 11 %, ist nach dieser Methode das Skelettalter niedriger als das Längenalter. Im Vergleich mit Abb. 1 ist bemerkenswert, daß die Streubreite der zu einem bestimmten Wert nach Greulich - Pyle gehörenden Längenalter wesentlich geringer ist als die Streubreite der Kalenderalter, die zu demselben Wert gehören. Außerdem liegt das Knochenalter nach Greulich - Pyle auch von 0 - 40 Monaten meist über dem Längenalter, obwohl es in diesem Bereich in der Mehrzahl der Fälle unter dem Kalenderalter liegt.

Die Verteilung der Knochenalterwerte ist nicht in allen Längenalterbereichen gleich. Bis zu 70 Längenaltermonaten ist die Steigung dieser Werte größer als im übrigen Bereich. Ab 70 Monaten gruppieren sich die Punkte um eine Gerade die parallel zur Winkelhalbierenden in etwa 20 Monaten Abstand zu dieser verläuft.

Beziehungen zwischen dem Längenalter und
dem Knochenalter nach Tanner - Whitehouse (Abb. 8)

Auf diesem Diagramm sind die Werte homogen gestreut. Wie schon bei Abb. 2 ist zu sehen, daß die Methode Tanner - Whitehouse erst bei 12 Monaten beginnt. Die darunterliegenden, also nicht meßbaren Werte wurden weggelassen. Auch bei dieser Abbildung ist die Streubreite der zu einem bestimmten Knochenalterwert gehörenden Längenalter

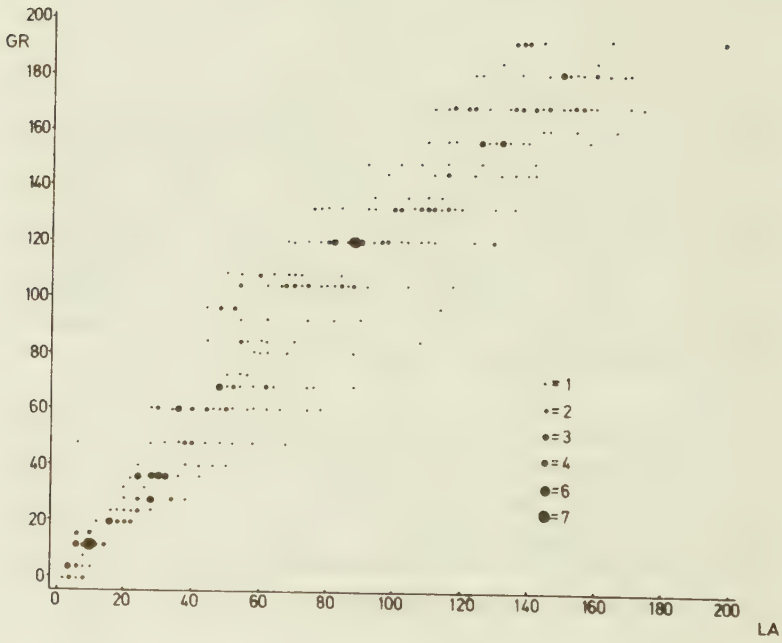


Abb. 7

Korrelationsdiagramm Knochenalter nach Greulich - Pyle zum Längenalter

Zahlenangaben in Monaten

Das Knochenalter nach Greulich - Pyle ist in der Mehrzahl der Fälle größer als das Längenalter.

geringer als die Streubreite der zu diesem Wert gehörenden Kalenderalter (Abb. 2).

Fast alle Werte liegen links der Winkelhalbierenden, haben also ein größeres Methodenalter als Längenalter. Nur in 3,8 % der Fälle liegt das Längenalter über dem Knochenalter. Wieder ist die Steigung der Werte nicht in allen Längenalterbereichen gleich. Bis zu 30 Längenaltermonaten verläuft die Steigung in etwa parallel zur Winkelhalbierenden, die Werte sind durchschnittlich um etwa 5 Monate nach links verschoben. Zwischen 30 und 60 Längenaltermonaten steigen die Punkte dann steiler an und ab 60 Monaten gruppieren sie sich wieder um eine Gerade die in etwa 26 Monaten Abstand parallel zur Winkelhalbierenden verläuft.

Beziehungen zwischen dem Längenalter und dem Knochenalter nach der planimetrischen Methode (Abb. 9)

Auch das planimetrische Knochenalter liegt fast immer über dem Längenalter, denn die meisten Werte dieses Diagramms liegen links der Winkelhalbierenden. Nur in 30 Fällen, von denen 19 im Bereich der ersten Monate liegen, ist das Längenalter größer als das planimetrische Knochenalter; das sind 8 %. Die Punktewolke erscheint ziemlich homogen. Auch das Verhalten des planimetrischen Knochenalters ist nicht in allen Längenalterbereichen gleich. Bis zu 90 Längenaltermonaten ist die Steigung der Werte steiler als im übrigen Bereich. Nach 90 Monaten liegen die Punkte wieder um eine Parallele gruppiert, die in etwa 18 Monaten Abstand zur Winkelhalbierenden verläuft. Also haben auch die planimetrischen Knochenalterwerte zunächst eine größere Steilheit als das Längenalter und verlaufen später parallel zu ihm.

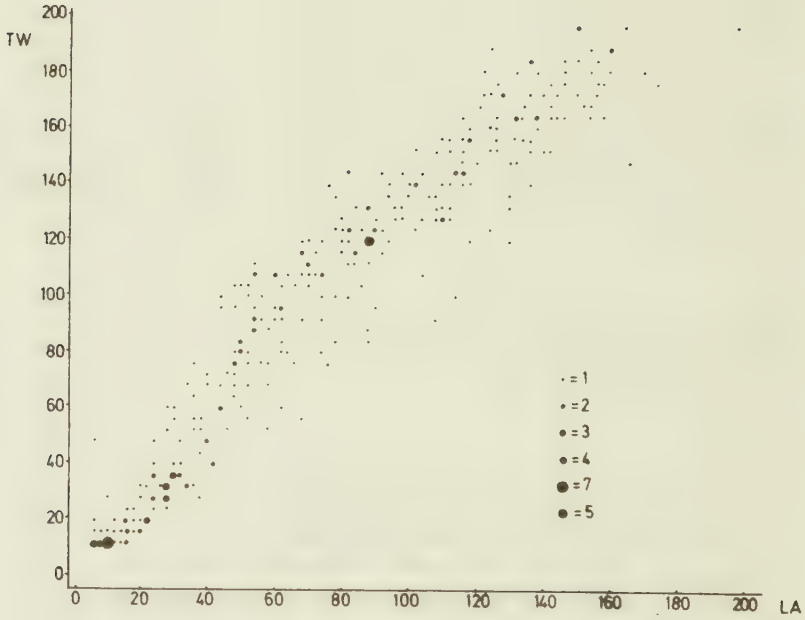


Abb. 8

Korrelationsdiagramm Knochenalter nach Tanner - Whitehouse zum Längenalter

Zahlenangabe in Monaten

Das Knochenalter nach Tanner - Whitehouse liegt fast stets über dem Längenalter.

Im Vergleich mit den vorigen beiden Diagrammen (Abb. 7 und 8) fällt auf, daß die Streubreite des planimetrischen Knochenalters zum Längenalter geringer ist als die Streubreite der morphischen Methoden. Das planimetrische Knochenalter zeigt also eine bessere Korrelation zum Längenalter als die morphischen Verfahren. Auch ist die Korrelation zum Längenalter sehr viel enger als zum Kalenderalter, wie ein Vergleich mit Abb. 3 deutlich macht.

Zusammenfassend kann man sagen, daß das Knochenalter nach allen 3 Methoden fast immer über dem Längenalter liegt. Dies hat 2 Gründe:
Bei den Kindern, bei denen zu spät mit der Therapie begonnen wurde, liegt das Längenalter unter dem Knochenalter, da die Androgene die Knochenreifung stärker als das Wachstum fördern. So kommt es oft trotz Therapie zu einem vorzeitigen Epiphysenschluß, so daß die Kinder am Ende der Knochenentwicklung minderwüchsig sind und so ein zu geringes Längenalter aufweisen, obwohl ihr Knochenalter über der Norm liegt.

Auch durch eine rechtzeitige Therapie ist es nach Kurlander (30) unmöglich, ein normales Knochen- und Längenalter zu erreichen, denn entweder ist das Knochenalter im Normalbereich, dann ist das Längenalter etwas verzögert, oder das Knochenwachstum verläuft normal, dann ist die Knochenreifung beschleunigt.

Von den 3 Knochenaltermethoden korreliert die planimetrische am besten mit dem Längenalter. Das Knochenalter nach Tanner - Whitehouse liegt am weitesten über dem Längenalter. Nach allen 3 Methoden steigt das Knochenalter zunächst steiler an als das Längenalter und verläuft dann in etwa parallel zu ihm. Die Korrelation des Skelettalters mit dem Längenalter ist besser als mit dem Kalenderalter.

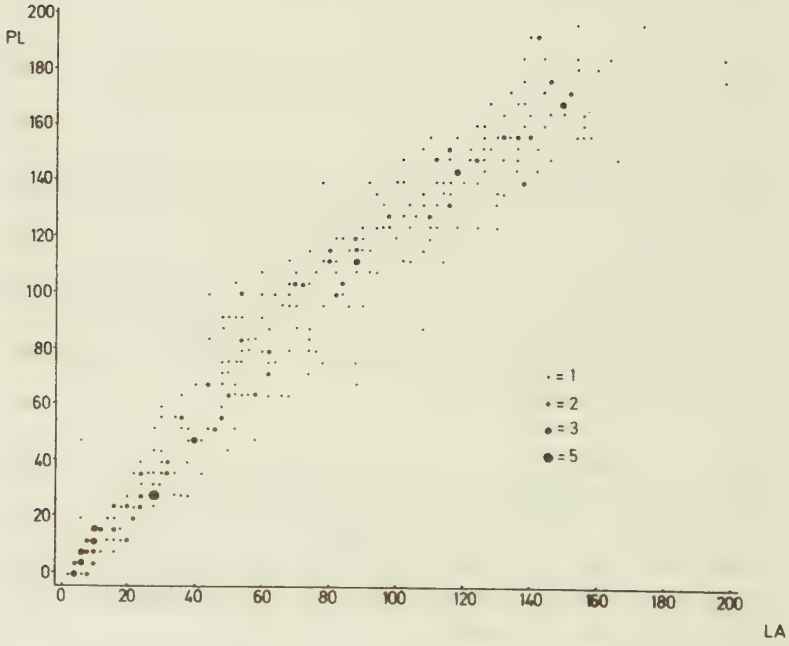


Abb. 9

Korrelationsdiagramm planimetrisches Knochenalter zum Längenalter

Zahlenangaben in Monaten

Das planimetrische Knochenalter ist meist größer als das Längenalter.

Gegenüberstellung der Differenzbildung aus Längenalter und den Knochenaltern nach den 3 Methoden (Abb. 10, 11, 12)

Bei der Differenzbildung mit dem Längenalter fällt gegenüber den Differenzkorrelogrammen mit dem Kalenderalter (Abb. 4, 5, 6) auf, daß die Werte dichter beieinanderliegen. Die Korrelation der einzelnen Skelettaltermethoden mit dem Längenalter ist also enger als mit dem Kalenderalter. Dies wird besonders deutlich bei den Differenzen aus Längenalter und Knochenalter nach der Methode Greulich - Pyle und der Planimetrie, die kaum über 60 Monate hinausgehen. Das Knochenalter nach Tanner - Whitehouse dagegen liegt bis zu 80 Monaten über dem Längenalter. Das Längenalter liegt noch häufiger (in über 80 %) als das Kalenderalter unter den Knochenalterwerten nach sämtlichen Methoden. Dies war zu erwarten, denn die Knochenreifung schreitet beim AGS ja schneller voran als das Wachstum, auch wenn beide unter dem Kalenderalter liegen. Deshalb befinden sich auch im I., rein positiven Quadranten weniger Punkte, als dies bei der Differenzbildung mit dem Kalenderalter der Fall war.

In Abb. 12, dem Differenzkorrelogramm ohne Tanner - Whitehousewerte, sind im I. Quadranten deutlich mehr Punkte als in den beiden anderen. Daraus ersieht man wiederum, wie schon bei den Differenzbildungen mit dem Kalenderalter, daß Tanner - Whitehouse höher als die beiden anderen Methoden wertet. Noch deutlicher ersichtlich wird diese Tatsache in Abb. 10 und 11, wo sich im III. Quadranten die meisten Punkte rechts der gedachten Winkelhalbierenden befinden. Auch die größere Anzahl der Werte im II. gegenüber dem IV. Quadranten in diesen beiden Abbildungen beruhen auf diesem Grund.

Die folgende Tabelle zeigt die genauen Werte der Differenzbildung aus dem Längenalter und den einzelnen Knochenalterwerten.

	I	II	III	IV
Lä. - TW gegen Lä. - GP	3,6 %	1,4 %	81,9 %	5,3 %
Lä. - TW gegen Lä. - Pl.	3,7 %	1,1 %	84,6 %	2,6%
Lä. - GP gegen Lä. - Pl.	6,0 %	2,6 %	82,6 %	1,1 %

	auf der x-Achse		auf der y-Achse	
	+	-	+	-
Lä. - TW gegen Lä. - GP	2,8 %	1,7 %	0,5 %	1,4 %
Lä. - TW gegen Lä. - Pl.	2,6 %	2,6 %	0,8 %	1,7 %
Lä. - GP gegen Lä. - Pl.	1,1 %	3,4 %	1,1 %	0,8 %

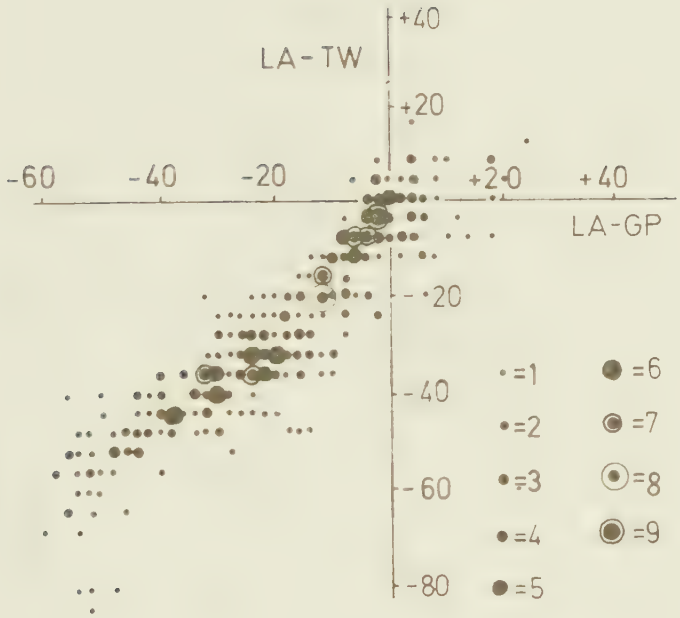


Abb. 10

Korrelationsdiagramm zum Vergleich der Differenzen zwischen den Methodenaltern nach Tanner - Whitehouse und nach Greulich - Pyle mit dem Längenalter

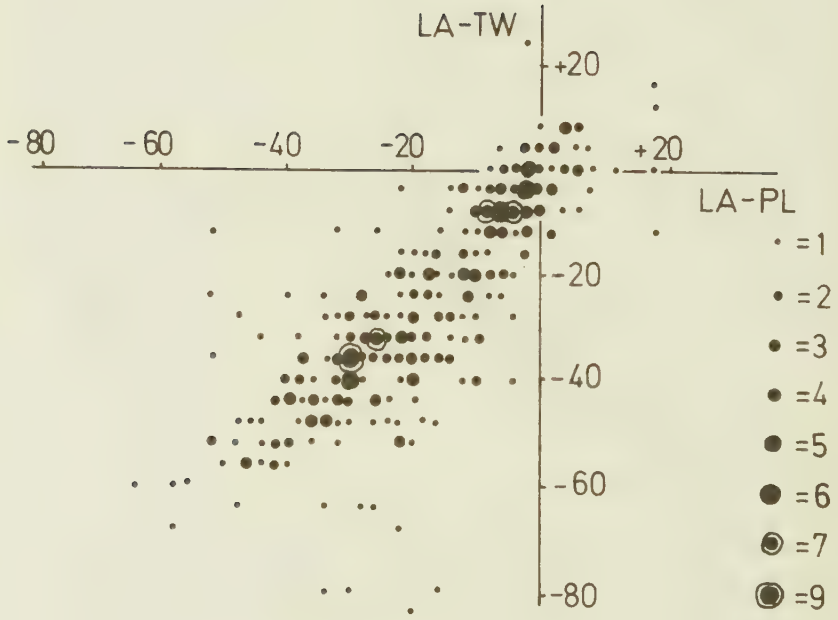


Abb. 11

Korrelationsdiagramm zum Vergleich der Differenzen zwischen den Methodenaltern nach Tanner - Whitehouse und der Planimetrie mit dem Längenalter

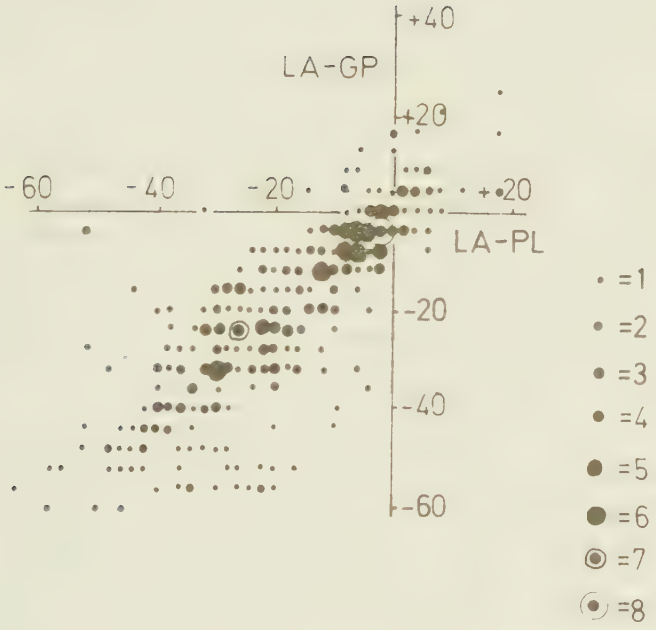


Abb. 12

Korrelationsdiagramm zum Vergleich der Differenzen zwischen den Methodenaltern nach Greulich - Pyle und der Planimetrie mit dem Längenalter.

Beziehungen zwischen dem Knochenalter nach Tanner - Whitehouse und dem Knochenalter nach Greulich - Pyle (Abb 13)

Beim Vergleich zwischen den 2 morphischen Methoden fällt die säulenförmige Anordnung der Wert nach Greulich - Pyle mit den freien Intervallen dazwischen auf. Die O-Werte des Knochenalters nach Tanner - Whitehouse wurden wieder nicht berücksichtigt, ebenso wie die Werte, bei denen das Knochenalter größer als 200 Monate ist.

Die meisten Fälle liegen links der Winkelhalbierenden, nämlich 76 %. Die Methode nach Tanner - Whitehouse bewertet also in der Mehrzahl das Knochenalter höher als die Methode nach Greulich - Pyle. In 15 % wird es von beiden Methoden gleich hoch eingeschätzt. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß die Diagramme jeweils 4 Monate des Knochenalters nach Tanner - Whitehouse zu einem Wert zusammenfassen. Nur bei 8,6 % liegt das Skelettalter nach Greulich - Pyle über dem nach Tanner - Whitehouse. Die größte Spanne der Knochenalter nach Tanner - Whitehouse bei einem bestimmten Wert reicht von 56 - 84 Monaten bei einem Skelettalter nach Greulich - Pyle von 60 Monaten. Umgekehrt streuen die Knochenalterwerte nach Greulich - Pyle von 72 - 106 Monaten bei 96 Monaten Skelettalter der Methode Tanner - Whitehouse. Die Anordnung der Punktewolke ist unregelmäßig. Es besteht also kein gleichbleibender Zusammenhang zwischen den Knochenalterwerten der beiden Methoden. Von O - 32 Monaten liegen 6 Fälle unter, 37 über und 16 auf der Winkelhalbierenden. In 63 % ist das Knochenalter nach Tanner - Whitehouse hin verschoben. Nur 2 Werte liegen in diesem Bereich rechts der Winkelhalbierenden, 72 liegen links von ihr, 6 sind gleich Ab 92 Monaten befinden sich noch 136 Werte, das sind 70 %, über und 23 unter der Winkelhalbierenden, 34mal sind beide Werte gleich.

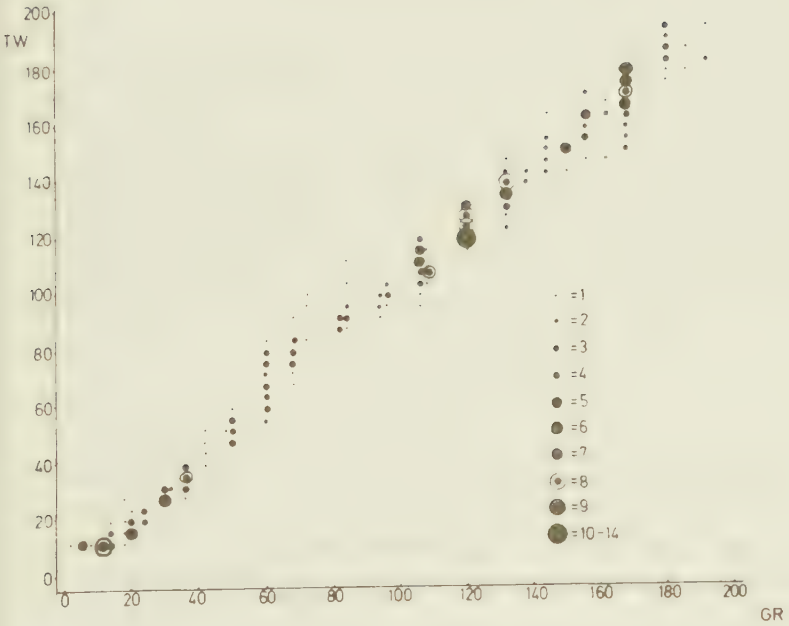


Abb. 13

Korrelationsdiagramm Knochenalter nach Tanner - Whitehouse gegen Knochenalter nach Greulich - Pyle

Zahlenangaben in Monaten

Das Knochenalter nach Tanner - Whitehouse liegt in der Mehrzahl über dem nach Greulich - Pyle.

Im Bereich von 32 - 92 Monaten liegt also das Knochenalter nach Greulich - Pyle wesentlich häufiger unter dem Skelettalter nach Tanner - Whitehouse als in den anderen Abschnitten.

Beziehungen zwischen dem Knochenalter nach Tanner - Whitehouse und dem Knochenalter nach der planimetrischen Methode (Abb. 14)

Im Vergleich zum vorigen Diagramm fällt auf, daß die Streubreite der Werte ab 160 Monaten deutlich größer ist als im übrigen Diagramm. Da dies auch im folgenden Diagramm (Abb. 15) der Fall ist, muß es wohl vom planimetrischen Knochenalter abhängen, das offensichtlich in diesem Bereich schlechter als sonst mit den morphischen Knochenalterwerten korreliert. Außerdem ist im Vergleich mit den beiden anderen Methodenalterdiagrammen bemerkenswert, daß die Punktewolke homogenisiert ist und die Werte relativ dicht beieinander liegen.

Die größte Spanne der Knochenalterwerte nach Tanner - Whitehouse reicht von 140 - 188 Monaten bei einem planimetrischen Skelettalter von 150 Monaten. Bei einem Knochenalter nach Tanner - Whitehouse von 164 Monaten streuen die planimetrischen Werte von 136 - 190 Monaten.

Insgesamt ist die Punktewolke stark nach links verschoben. Nur 56 Werte = 16 % liegen unter der Winkelhalbierenden, haben also ein größeres Knochenalter nach der planimetrischen Methode als nach Tanner - Whitehouse. Bei 32 Fällen = 9,4 % sind beide gleich und 251mal = 74 % war das Skelettalter nach der morphischen Methode größer. Wieder ist die Anordnung der Punkte in Bezug auf die Winkelhalbierende nicht gleichmäßig. Von 0 - 40 Moanten liegen 49 Werte über der Winkelhalbierenden, 13 unter ihr

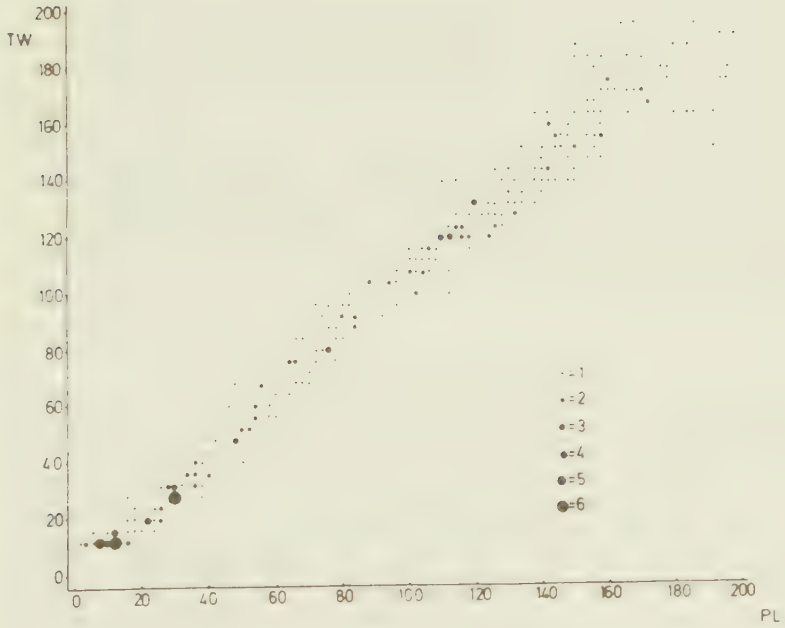


Abb. 14

Korrelationsdiagramm Knochenalter nach Tanner - Whitehouse gegen planimetrisches Knochenalter

Zahlenangaben in Monaten

Das Knochenalter nach Tanner - Whitehouse liegt meist über dem planimetrischen Knochenalter.

und 16 auf ihr. In 63 % wird in diesem Bereich das Knochenalter also nach Tanner - Whitehouse höher eingeschätzt. Von 40 - 120 Monaten ist dies sogar bei 88 % der Fall. Jenseits von 120 Monaten liegen 102 Punkte, das sind 69 % zu Tanner - Whitehouse hin verschoben, bei 35 Fällen schätzt die Planimetrie ein höheres Knochenalter und 10 Werte sind bei beiden Methoden identisch.

Somit ergibt sich, wenn man die etwas verschobenen Zeiträume nicht berücksichtigt, fast die gleiche prozentuale Verteilung für die Anzahl der Fälle, in denen das Knochenalter nach Tanner - Whitehouse in den verschiedenen Zeitabschnitten über den nach den beiden anderen Methoden bestimmten Skelettaltern liegt. Diese Feststellung bezieht sich jedoch nur auf die Anzahl der Werte und nicht auf die Höhe der Differenz zwischen den einzelnen Bestimmungsmethoden.

Beziehungen zwischen dem Knochenalter nach Greulich - Pyle und dem Knochenalter nach der planimetrischen Methode (Abb. 15)

Auch bei diesem Diagramm fällt die stufenförmige Aufteilung der Werte nach Greulich - Pyle auf. Im oberen Teil ist die Streuung der Punktewolke wieder deutlich größer als im Bereich bis zu 140 Monaten. Die größte Spanne der planimetrischen Werte reicht von 136 - 196 Monaten bei einem Knochenalter nach Greulich - Pyle von 168 Monaten. Umgekehrt streuen die Werte des morphischen Skelettalters von 132 - 180 Monaten bei einem planimetrischen Knochenalter von 150 Monaten.
Insgesamt ist das Knochenalter nach Greulich - Pyle in 190 Fällen = 54 % größer, in 41 Fällen = 12 % gleich und in 117 Fällen = 33 % kleiner als das planimetrische Skelettalter. Wie schon in den vorigen Diagrammen ist die Anordnung der Punktewolke nicht in allen Altersbereichen gleichmäßig. Von 0 - 36 Monaten liegen 22 Werte unter

und 45 Werte über der Winkelhalbierenden. In 2/3 der Fälle wird also das Knochenalter nach der morphischen Methode höher eingeschätzt als nach der planimetrischen. Von 36 - 92 Monaten liegen dagegen 40 Werte unter und 34 über der Winkelhalbierenden. In diesem Abschnitt bewertet die Planimetrie das Knochenalter also durchschnittlich etwas höher als die Methode nach Greulich - Pyle. Ab 92 Monaten ist das Verhältnis der unter und über der Winkelhalbierenden Werte 55 : 111. Das bedeutet wie im 1. Abschnitt liegt das morphische Knochenalter wieder in etwa 2/3 der Fälle über dem planimetrischen.

Es hebt sich der gleiche Bereich, nämlich 36 - 92 Monate, wie in Abb. 13 vom übrigen Diagramm ab. In diesem Knochenalterabschnitt ist die Bewertung nach Greulich - Pyle durchschnittlich niedriger als die nach Tanner - Whitehouse und sogar niedriger als nach der Planimetrie.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß die Knochenaltereinschätzung nach Tanner - Whitehouse in der Mehrheit der Fälle und in etwa der gleichen Anzahl, höhere Werte ergibt als die beiden anderen Methoden. Die Methode Greulich - Pyle schätzt von 0 - 36 und von 92 - 200 Monaten das Skelettalter etwas höher ein als die Planimetrie.

Die beste Korrelation ergibt sich beim Vergleich Planimetrie - Knochenalter nach Greulich - Pyle. Die geringste Streubreite haben jedoch die Punkte im Diagramm Planiemetrie - Knochenalter nach Tanner - Whitehouse. Der Bereich 32 - 92 bzw. 120 Monate nimmt in allen 3 Diagrammen eine Sonderstellung ein. In ihm liegen die Werte nach der planimetrischen Methode etwas über denen nach Greulich - Pyle und zugleich am weitesten unter den Werten nach der Methode nach Tanner - Whitehouse. In diesem Zeitabschnitt schätzt also die Methode Greulich - Pyle das Skelettalter besonders niedrig ein, während es Tanner - Whitehouse auffallend hoch beurteilt.

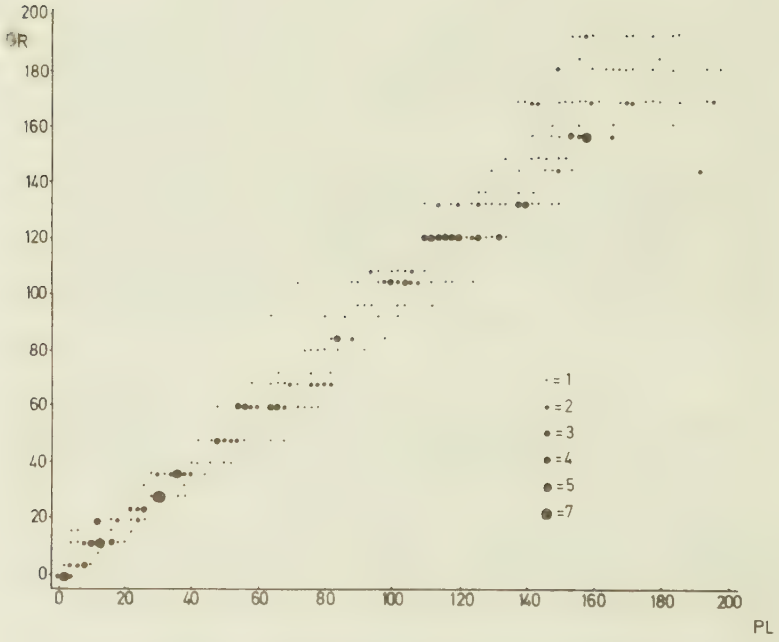


Abb. 15

Korrelationsdiagramm Knochenalter nach Greulich - Pyle gegen planimetrisches Knochenalter

Zahlenangabe in Monaten

Das Knochenalter nach Greulich - Pyle liegt durchschnittlich etwas über dem planimetrischen Knochenalter.

D I S K U S S I O N

Der Vergleich der 3 Methoden zur Skelettalterbestimmung beim Adrenogenitalen Syndrom zeigt, daß die Knochenaltereinschätzung nach Tanner - Whitehouse höhere Werte gibt, als die beiden anderen Methoden. Dies stellten auch Grüzner (23) und Beuer (5) bei deutschen Kindern mit nicht endokrin bedingtem Minderwuchs, Kühnel (29) bei gesunden deutschen Vorschulkindern und Schwair (47) bei Kindern mit hypophysärem Minderwuchs fest. Es handelt sich hierbei also offensichtlich nicht um ein krankheitsspezifisches, sondern um ein von der Methode abhängiges Phänomen. Auch die Untersuchungen von Roche (41) bei gesunden australischen Kindern ergaben eine höhere Knochenaltereinschätzung nach Tanner - Whitehouse als nach Greulich - Pyle. Roche sah dafür 2 Ursachen:

1. Die verschiedene Auswahl und Wichtung der einzelnen Knochenkerne bei den beiden morphischen Methoden.

2. Die schnellere Reifung der amerikansichen Kinder, von denen ja die Standards von Greulich - Pyle stammen, gegenüber den englischen Kindern, von denen Tanner - Whitehouse ihre Werte gewannen.

Den ersten Grund konnte Roche dadurch widerlegen, daß er die Röntgenbilder zusätzlich zu den üblichen von Tanner - Whitehouse und Greulich - Pyle (= GP I) beschriebenen Verfahren noch in der Weise auswertete, daß er den Atlas von Greulich - Pyle und auch die dort angegebenen Standards verwendete, die so erhaltenen Werte aber wie die Methode Tanner - Whitehouse wichtete (= GP II). Er kam bei GP I und GP II zu sehr ähnlichen Ergebnissen, die Werte nach der Methode Tanner - Whitehouse lagen jedoch deutlich darüber.

So kam Roche zu dem Ergebnis, daß die unterschiedliche Standardgewinnung für die Differenz verantwortlich ist. Auch Garn (17) warnte davor, Standards der Knochenaltereinschätzung ungeprüft von anderen Populationen zu übernehmen. So stellte er bei schwarzen Amerikanern, Indianern, Zentralamerikanern und Chinesen eine schnellere Knochenreifung fest als bei Amerikanern europäischer Abstammung.

Da deutsche Kinder wohl eher den englischen Standards entsprechen als den amerikanischen, müßten eigentlich die Werte nach Tanner - Whitehouse für sie zutreffend sein.

Die niedrigere Einschätzung des Knochenalters nach Greulich - Pyle gegenüber dem nach Tanner - Whitehouse ist auch von den methodischen Unterschieden her zu erklären. Da bei der Methode Greulich - Pyle nicht interpoliert werden kann, muß immer der niedrigere Standard gegeben werden, solange der nächste nicht vollständig erreicht ist, auch wenn gegenüber dem vorigen Röntgenbild eine eindeutige morphologische Weiterentwicklung stattgefunden hat. Die Methode Tanner - Whitehouse hat hingegen für das Gesamtknochenalter der Hand kontinuierlich fortschreitende Werte.

Da die morphischen Methoden immer eine subjektive Bewertung notwendig machen, muß man bei ihnen beachten, daß sie eine relativ große Irrtumsmöglichkeit bedingen. In der Literatur werden 2 mögliche Arten von Fehlern beschrieben:

1. Der "interobserver error" oder nach Mainland (31) der systematische Fehler. Er beruht darauf, daß jeder Auswerter Text und Bilder im Atlas und das Röntgenbild individuell beurteilt und sich deshalb von den anderen Auswertern in seiner Bewertung etwas unterscheidet.

2. Der "intraobserver error" oder zufälliger Fehler. Er drückt sich dadurch aus, daß der gleiche Auswerter das gleiche Röntgenbild zu einem anderen Zeitpunkt etwas anders beurteilt, wenn er von seiner früheren Stellungsnahme nichts weiß.

Roche (41) hat untersucht bei welcher der beiden morphischen Methoden diese subjektiven Fehler stärker ins Gewicht fallen. Er kam zu folgendem Ergebnis:

	Greulich - Pyle	Tanner - Whitehouse
intraobserver Differenz	0,16 Jahre	0,24 Jahre 0,35 Jahre
interobserver Differenz	0,22 Jahre	0,36 Jahre

Die Differenzen bei der Methode Greulich - Pyle waren in allen Altersstufen gleich, die intraobserver Differenz bei Tanner - Whitehouse dagegen war altersabhängig. Nach dieser Studie ist die Knochenalterbestimmung nach Greulich - Pyle also die genauere Methode.

Dieses Ergebnis ist eigentlich verwunderlich, da die Beschreibung nach Tanner - Whitehouse genauer erscheint. Außerdem fällt bei dieser Methode die Fehlbeurteilung eines einzelnen Knochenkerns durch das kontinuierliche Fortschreiten und die Bestimmung des Gesamtknochenalters aus der Summe der Punktzahl weit weniger ins Gewicht als bei der Skelettalterbestimmung nach Greulich - Pyle. Bei dieser Methode kann durch die Bildung des Medianwertes ja durch die Fehleinschätzung eines einzelnen Ossifikationszentrums das Gesamtknochenalter erheblich beeinflußt werden. Dies ist besonders in einer Altersstufe, in der Greulich - Pyle in sehr großen Intervallen mißt, der Fall.

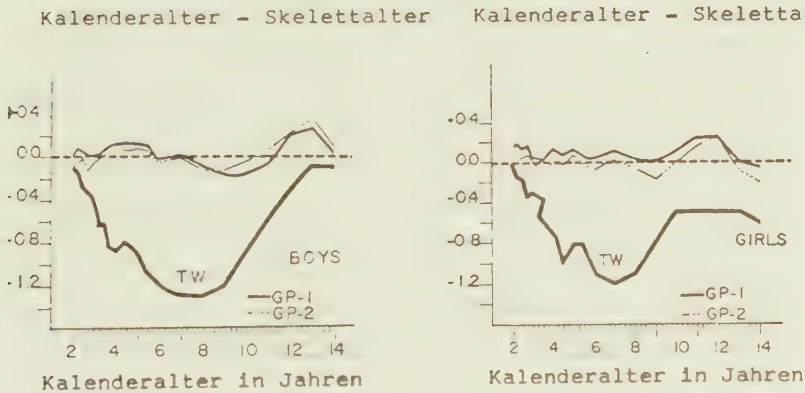
Die anderen Arbeiten beschäftigen sich nur mit der Irrtumsmöglichkeit bei der Methode Greulich - Pyle. Der "intraobserver" Irrtum beträgt bei dieser Methode nach Mainland (32) 3 - 4 Monate, ist unabhängig von Alter, Geschlecht und Röntgenbild und vergrößert sich erheblich, wenn sich der Auswerter ein Jahr und mehr nicht mehr mit dieser Methode beschäftigt hat. Nach Roche (40) beträgt er etwa 0,3 Jahre.

Die Differenz bei der Bewertung eines Röntgenbildes durch verschiedene Auswerter ist nach Tanner (50) $\pm$ 3 Monate, nach Hansman (24) 4 Monate, nach Roche (40) bei Ungeübten sogar 0,4 - 0,6 Jahre. Roche weist darauf hin, daß es nötig ist, die Auswertungsanweisung nicht nur zu lesen, sondern die Knochenalterbeurteilung in Diskussion mit anderen zu erlernen. Dadurch wird die Bewertungsdifferenz erheblich gesenkt.

Bei den Diagrammen fällt auf, daß das Knochenalter nach Greulich - Pyle nicht in allen Altersstufen im gleichen Verhältnis zu den nach den beiden anderen Methoden erhaltenen Knochenalterwerten steht. Von 32 - 92 Monaten bewertet es nämlich im Durchschnitt niedriger als das planimetrische Knochenalter und in diesem Zeitabschnitt liegt es auch deutlicher als sonst unter dem Skelettalter nach Tanner - Whitehouse. Auch bei den Longitudinalstudien sind in diesem Bereich besonders niedrige Greulich - Pyle Werte zu bemerken.
Dies liegt vielleicht daran, daß bei den Mädchen, und die meisten der untersuchten Patienten sind ja Mädchen, in dieser Zeit, wie bei der Methodenbeschreibung bereits gesagt, für die Fingerepiphysen sehr große Beurteilungsintervalle bestehen. So enstehen relativ niedrige Medianwerte, da ja so lange der niedrigere Standard genommen werden muß, bis der nächst höhere Reifeindikator voll erreicht ist. Auch Pyle (38) fand, daß die Skelettalterkurven nach Greulich - Pyle von gesun-

den Mädchen von 2 - 10 Jahren und von Jungen von 4 1/2 - 9 Jahren etwa 4 Monate unter dem Kalenderalter liegen. Bei Hansman (24) war die Skelettalterbeurteilung nach Greulich - Pyle besonders von 7 - 10 Jahren hinter dem Kalenderalter zurück, sogar bis zu durchschnittlich 11 Monaten. In den übrigen Lebensabschnitten stimmten Kalenderalter und Knochenalter in etwa überein. Hansman benützte allerdings die "over all" Methode nach Greulich-Pyle, er verglich also die Hand als Ganzes mit der im Atlas abgebildeten.

Roche (41) kam bei australischen Kindern zu einem anderen Ergebnis:



Die Abbildung zeigt die medianen Differenzen zwischen dem Kalenderalter und dem Knochenalter nach Greulich - Pyle bzw. nach Tanner - Whitehouse bei Jungen und Mädchen. Aus Roche (41).

Danach liegt das Knochenalter nach Greulich - Pyle bei den Mädchen stets etwas unter dem Kalenderalter, bei den Jungen liegt es von 7 - 10 Jahren etwas über dem Kalenderalter und in den übrigen Altersstufen darunter. Das Knochenalter nach Tanner - Whitehouse wird dagegen im Durchschnitt stets höher eingeschätzt als das Kalenderalter. Das Maximum der Differenz liegt bei 5 - 9 Jahren, sie beträgt hier durchschnittlich bis zu 1,2 Jahren.

Bei den vorgelegten Untersuchungen sind die nach der planimetrischen Methode bestimmten Knochenalterwerte, mit Ausnahme des Zeitabschnitts von 36 - 92 Monaten, in 2/3 der Fälle niedriger als die nach der Methode Greulich - Pyle gemessenen Werte.

Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den bei gesunden Münchner Kindern (29) und bei Kindern mit nicht endokrin bedingtem Minderwuchs (28) gemachten Untersuchungen. Bei diesen lagen nämlich die nach der Methode Greulich - Pyle beurteilten Werte etwas unter den planimetrischen Skelettalterwerten. Schwair (47) fand jedoch, in Übereinstimmung mit den vorgelegten Ergebnissen, bei Kindern mit hypophysär bedingtem Minderwuchs ein niedrigeres planimetrisches als morphisches Knochenalter. Die Erklärung hierfür ist im Längenalter der Kinder zu sehen. Bei gesunden Kindern stimmen Längenalter und Knochenalter weitgehend überein und bei den Kindern mit nicht endokrin bedingtem Minderwuchs lag das Längenalter durchschnittlich nur 9 Monate unter dem Knochenalter (28). Die in der vorgelegten Studie untersuchten Kinder hingegen hatten Längenalterwerte, die durchschnittlich etwa 20 Monate unter den nach den morphischen Methoden bestimmten Knochenalterwerten lagen. Auch die Kinder mit hypophysärem Minderwuchs hatten ein viel geringeres Längen- als Knochenalter (47).

Daraus kann man ersehen, daß die Beeinflußung der planimetrischen Methode durch die Größe des Kindes eine wesentliche Rolle spielt, wenn Längen- und Knochenalter eines Kindes erheblich differieren. Dies ist besonders deutlich in einigen Longitudinalstudien zu erkennen (Abb. 30, 49, 52): liegt das Längenalter weit unter dem Knochenalter, so liegen die planimetrischen Werte deutlich unter den nach den morphischen Methoden bestimmten Skelettalterwerten. In den 4 Fällen (Abb. 18, 22, 23, 53), in dener das Längenalter nicht kleiner als die verschiedenen Knochenalterwerte ist, liegt stets das Knochenalter nach Greulich - Pyle an unterster Stelle der Kurven. Auch die aus den Diagrammen ersichtliche bessere Korrelation des Längenalters mit dem planimetrischen als mit den morphischen Knochenaltern ist wohl methodisch bedingt. Ebenso macht die häufig auffallende Parallelität des planimetrischen Skelettalters mit dem Längenalter deutlich, daß diese Methode stark von der Größe des Kindes her beeinflußt wird.

So betont Fendel (8), daß die Planimetrie nur dann etwas über die Skelettentwicklung aussagen kann, wenn ihre Werte in die Streubreite der morphischen Knochenalterwerte fallen. Dies ist aber beim adrenogenitalen Syndrom nicht immer der Fall.

Da es bei Kindern mit AGS notwendig ist, das Knochenalter etwa halbjährlich zu kontrollieren, eignet sich hierfür eine Methode, die die Zuwachsrate der Knochenreifung kontinuierlich angibt, besser als die Methode Greulich - Pyle mit ihren langen Intervallen. Die planimetrische Knochenalterbestimmung kann, soweit ihre Werte in den Bereich der morphischen Methode fallen, ein gutes Hilfsmittel sein, deren stufenweisen Verlauf zu glätten.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Es wurden 363 Röntgenbilder der Hand von 80 Kindern mit kongenitalem adrenogenitalen Syndrom ausgewertet. 19 dieser Kinder litten zusätzlich unter einem Salzverlustsyndrom. Das Knochenalter der Patienten wurde jeweils nach den morphischen Methoden von Tanner - Whitehouse und Greulich - Pyle und nach der planimetrischen Methode bestimmt. In Diagrammen wurden die Methoden untereinander und mit Kalenderalter und Längenalter der Kinder verglichen. In Longitudinalstudien wurde der Verlauf des Längenalters und der verschiedenen Knochenalterwerte der einzelnen Kinder dargestellt.

Alle 3 Methoden der Knochenalterbestimmung ergaben in der Mehrzahl der Fälle höhere Werte als das Kalenderalter. Nur bis zu 40 Monaten war es umgekehrt. Das Knochenalter nach der Methode Tanner - Whitehouse zeigte die deutlichste Linksverschiebung gegenüber dem Kalenderalter, die Planimetrie die geringste.

Fast immer war das Knochenalter der Patienten auch größer als das zugehörige Längenalter. Das planimetrische Knochenalter korrelierte besser mit dem Längenalter als die morphischen Methoden. Insgesamt war die Korrelation des Skelettalters nach allen 3 Methoden mit dem Längenalter besser als mit dem Kalenderalter.

Beim direkten Vergleich der verschiedenen Methoden untereinander zeigte sich, daß die Methode Tanner - Whitehouse das Skelettalter meist höher einschätzte als die beiden übrigen Methoden. Das nach Greulich - Pyle bestimmte Knochenalter lag außer in dem Bereich von 32 - 92 Monaten etwas über den Werten der Planimetrie.

Bei den Longitudinalstudien wurde besonders das methodisch bedingte "Stehenbleiben" der Werte nach Greulich - Pyle auf einer bestimmten Stufe deutlich, während die beiden anderen Knochenalterkurven im gleichen Altersabschnitt deutliche Fortschritte machten. Außerdem war die häufig sehr deutliche Parallelität der Längenalterkurven mit den Planimetrieverläufen auffällig. Wenn sich das Längenalter nicht unter den Knochenalterkurven befand, lag stets das Knochenalter nach Greulich - Pyle an unterster Stelle der Kurven.

Es konnte also keine "ideale" Methode zur Knochenalterschätzung bei Kindern mit AGS gefunden werden. Die Methode Greulich - Pyle hat zu große Intervalle in ihrer Bewertung und ist so nur bedingt geeignet für die beim AGS etwa halbjährlich notwendigen Knochenreifungskontrollen. Die Planimetrie hat durch ihre Abhängigkeit von der Größe der Kinder nur einen begrenzten Aussagewert, besonders wenn es sich um Patienten handelt, deren Längenalter sehr niedrig liegt. Das nach Tanner - Whitehouse bestimmte Knochenalter scheint etwas zu hoch zu liegen.

ANHANG

Longitudinale Verlaufsdiagramme von 38 Kindern zum Vergleich der Knochenalterkurven nach den verschiedenen Methoden und des Längenalters in Bezug auf das Kalenderalter.

In allen folgenden Abbildungen ist das Kalenderalter auf der x-Achse und das Entwicklungsalter (= Knochenalter und Längenalter) auf der y-Achse dargestellt.

Für alle Kurven gilt:

TW = Knochenalter nach Tanner - Whitehouse
GP = Knochenalter nach Greulich - Pyle
PL = Planimetrisches Knochenalter
LA = Längenalter
Co = zur Therapie verabreichtes Cortison

Die einzelnen Glucocorticoide, meist Prednison, wurden nach dem Maßstab 1 mg Prednison entspricht 5 mg Cortison umgerechnet.
Die Linie stellt die 50er Perzentile von Längen- und Knochenalter dar.

Bei der Patientin B. V. wurde erst mit 10 Jahren ein AGS diagnostiziert und mit der Therapie begonnen (Abb. 16). Sie hatte zu diesem Zeitpunkt eine um etwa 50 Monate beschleunigte Knochenreifung. Das planimetrische Knochenalter ist nicht angegeben, da es von Beginn der Untersuchungen an stets größer als 216 Monate war und so nicht exakt gemessen werden konnte. Die morphischen Knochenalterwerte enden, methodisch bedingt, bei 180 bzw. 204 Monaten. Das Längenalter liegt stets an unterster Stelle, aber der Abstand zum Knochenalter nach Greulich - Pyle ist nicht groß. Auffallend sind die hohen planimetrischen Werte und die nach der Methode Greulich - Pyle schon mit 139 Monaten erreichte Endstufe, während die Längenalterkurve und das Skelettalter nach Tanner - Whitehouse weiter ansteigen. Durch die Therapie konnte der Schluß der Epiphysenfugen, sichtbar an dem Wachstumsstopp, bis zu 170 Monaten hinausgezögert und so eine normale Größe erreicht werden.

Die Patientin wurde zunächst nicht mit Cortison behandelt, weil die Diagnose Verdacht auf Albright-Syndrom lautete (Abb. 17). Mit 7 1/2 Jahren wurde dann ein leichtes, atypisches AGS vermutet und mit der Steroidtherapie begonnen. Das Knochenalter war zu Beginn im Durchschnitt etwa 40 Monate beschleunigt und nähert sich trotz Therapie anfangs nur langsam der Norm. Man erkennt eine deutliche Verminderung in der Steilheit aller Kurven bei Therapiebeginn. Das Längenalter liegt stets etwa 30 Monate unter den Skelettalterwerten. Auffallenderweise liegt das planimetrische Knochenalter an oberster Stelle, sein letzter Wert war wieder nicht genau meßbar, da er über 216 Monaten lag. Das planimetrische Knochenalter und das Skelettalter nach Tanner - Whitehouse verlaufen ziemlich parallel zur Längenalterkurve.

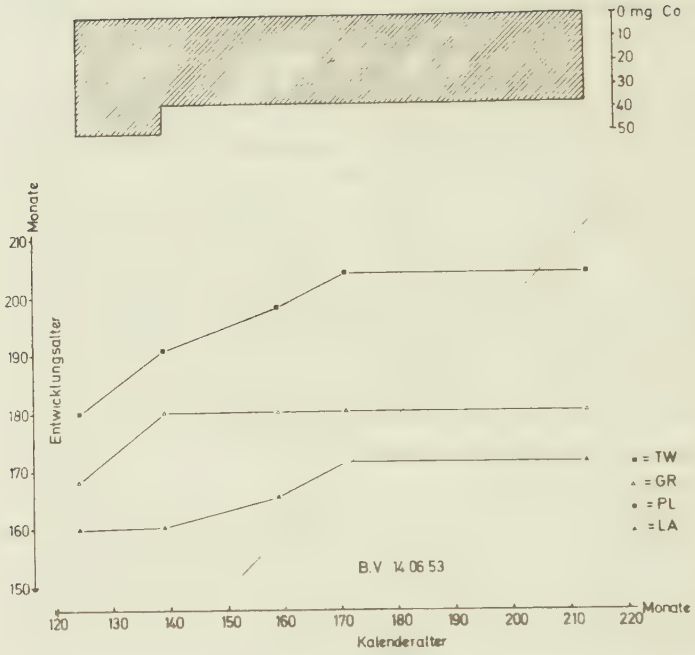


Abb. 16

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalenderalter und dem Längenalter von B. V.

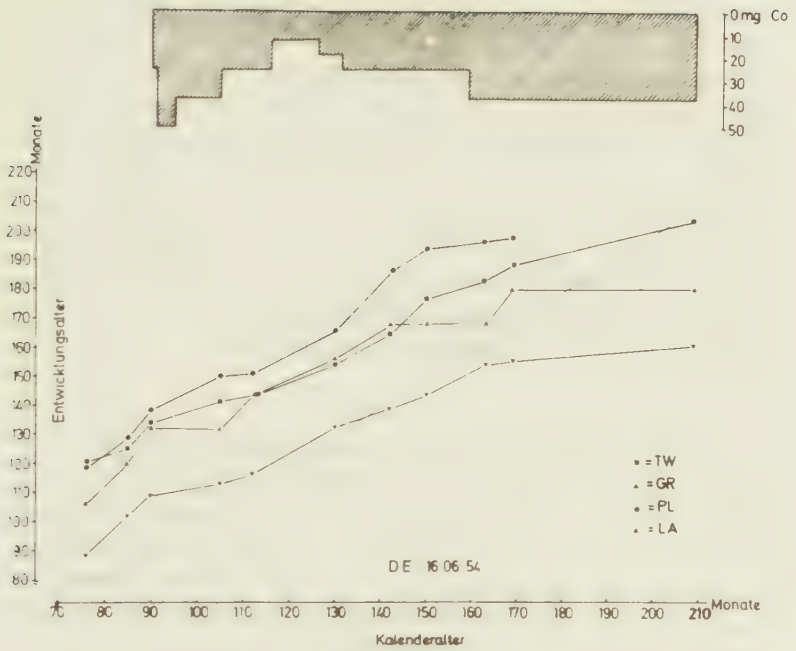


Abb. 17

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalenderalter und dem Längenalter von D. E.

Die Patientin leidet unter einem Salzverlustsyndrom (Abb. 18). Sie steht seit ihrem 1. Lebensmonat in Behandlung. Zu Beginn der Aufzeichnungen waren ihr Längen- und Knochenalter retardiert. Dies kann sowohl durch die Therapie als auch durch das Salzverlustsyndrom bedingt sein. Skelett- und Längenalter nähern sich allmählich der Norm. Das Knochenalter nach Tanner - Whitehouse liegt stets an der Spitze. Im Gegensatz zu den beiden anderen Methoden ist es leicht beschleunigt. Das Längenalter liegt ausnahmsweise nicht an unterster Stelle, was vielleicht mit dem Salzverlustsyndrom zusammenhängt. Es fällt auf, daß die Knochenalterkurve der Planimetrie anfangs viel flacher ansteigt als die der morphischen Methoden. Das Skelettalter nach Greulich - Pyle ist stets an letzter Stelle.

Der Patient leidet unter einem Salzverlustsyndrom und wurde zeit seines Lebens behandelt (Abb. 19). Sein Knochenalter ist zu Beginn der Aufzeichnungen im Durchschnitt 35 Monate akzelleriert, erreicht jedoch nach einer Therapieerhöhung, die in allen Kurven, außer auf der des Knochenalters nach Tanner - Whitehouse, zu einer deutlichen Steigungsverlangsamung führt, mit 160 Monaten die Norm. Das Längenalter liegt dagegen stets unterhalb der 5Oer Perzentile und entfernt sich immer mehr von ihr. Das Knochenalter nach Tanner - Whitehouse liegt immer an der Spitze, gefolgt von dem nach Greulich - Pyle, während das planimetrische Skelettalter den ganzen Verlauf über an unterster Stelle liegt. Auffallend ist der parallele Verlauf vom Längenalter und dem Knochenalter nach Greulich - Pyle.

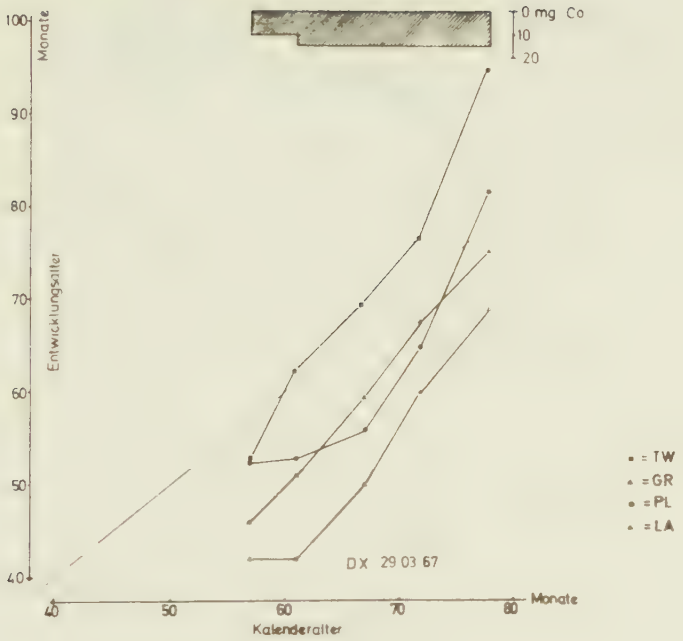


Abb. 18

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalenderalter und dem Längenalter von D. X.

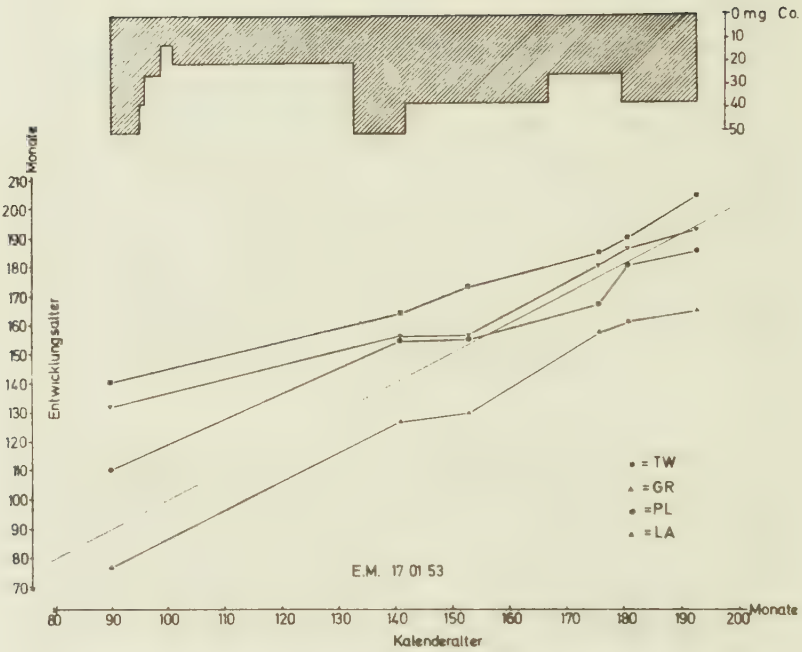


Abb. 19

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalenderalter und dem Längenalter von E. M.

Die Patientin mit unkompliziertem AGS steht seit dem 9. Lebensmonat in Behandlung (Abb. 20). Trotzdem verläuft die Knochenreifung beschleunigt, das Längenalter liegt dagegen im Bereich der Norm. Zu Beginn des Diagramms beträgt der Reifevorsprung 4 (nach Greulich - Pyle) bis 22 Monate (nach der Planimetrie), am Ende dagegen bereits 31 (nach Greulich - Pyle) bis 48 Monate (nach Tanner - Whitehouse). Auch die leichte Dosiserhöhung fürt nicht zu einer Reifungsverlangsamung. Das Knochenalter nach Greulich - Pyle liegt immer an unterster Stelle der Skelettalterkurven, das planimetrische Knochenalter befindet sich meist in der Mitte und die Methode Tanner - Whitehouse schätzt das Ossifikationsalter am höchsten ein. Auffallend ist, daß das planimetrische Knochenalter im Gegensatz zu den morphischen parallel zum Längenalter verläuft.

Der Patient leidet unter einem Salzverlustsyndrom und wird seit seinem 6. Lebensmonat behandelt (Abb. 21). Das Längenalter ist stets 10 - 15 Monate retardiert, das Knochenalter ist bis zu 33 Monaten im Bereich der Norm, später jedoch, außer dem nach Greulich - Pyle, akzelleriert. Auf die kurzfristige Dosiserhöhung scheint nur das Skelettalter nach Tanner - Whitehouse zu reagieren. Beim Knochenalter nach Greulich - Pyle fällt auf, daß es von 66 - 71 Monaten und von 76 - 81 Monaten auf einer Stufe stenenbleibt, während die beiden anderen Methoden in diesem Altersbereich deutliche Fortschritte machen. Während sich die Skelettalterkurven anfangs immer wieder überschneiden, kommt es dann zu der Reihenfolge: Tanner - Whitehouse oben, Planimetrie in der Mitte und Greulich - Pyle an unterster Stelle. Das planimetrische Knochenalter verläuft ab 19 Monaten parallel zum Längenalter.

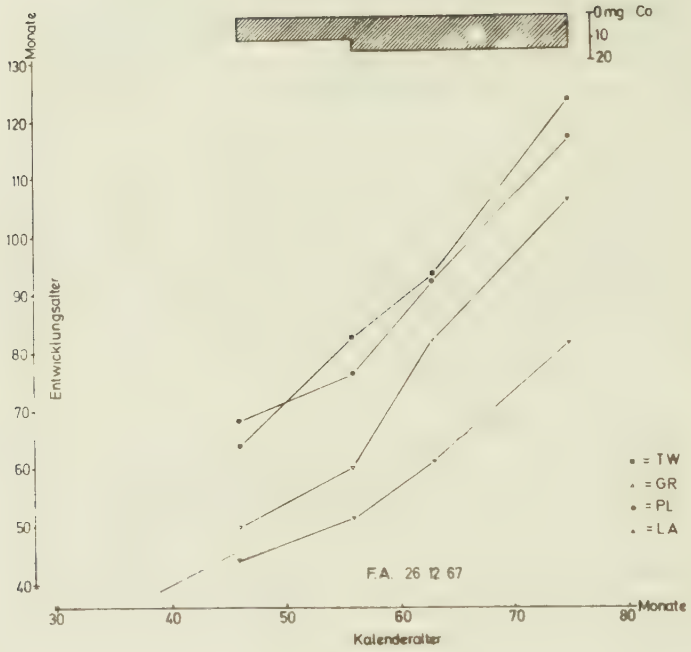


Abb. 20

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalenderalter und dem Längenalter von F. A.

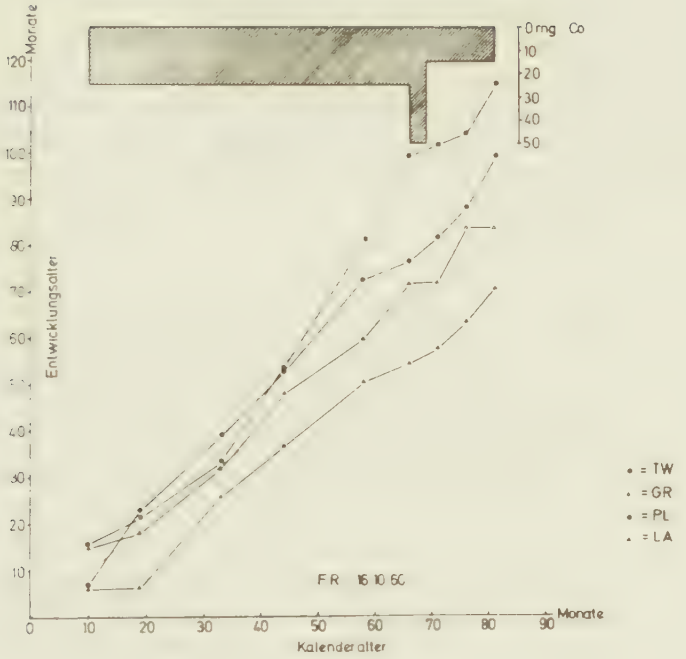


Abb. 21

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalenderalter und dem Längenalter von F. R.

Die Patientin leidet unter einem leichten Salzverlustsyndrom (Abb. 22). Sie wurde von den ersten Lebensmonaten an behandelt. Außer mit 16 Monaten sind Längen- und Knochenalter stets retardiert, was wohl von einer zu intensiven Therapie kommt. Auf die Reduktion der Cortisondosis hin, steigen alle Knochenalterkurven deutlich steiler an. Auffallend ist besonders, daß das Längenalter außer beim ersten Wert nicht an unterster Stelle liegt, sondern das Knochenalter nach Greulich - Pyle. Dies hängt vielleicht mit dem Salzverlust zusammen. Insgesamt liegen alle Werte sehr dicht beieinander, die größte Differenz beträgt 6 Monate.

Bei der Patientin, die an einem Salzverlustsyndrom leidet, wurde erst mit 4 1/2 Jahren mit der Therapie begonnen (Abb. 23). Zu Beginn der Aufzeichnungen waren Längen- und Knochenalter stark beschleunigt und lagen 40 (Längenalter) bis 80 Monate (planimetrisches Knochenalter) über der Norm. Durch die Therapie wurde das Knochenalter der Norm angenähert, das Längenalter steigt dagegen auffallenderweise sehr steil an. Die beiden letzten Längenalterwerte sind nicht angegeben, weil sie über dem Endwert der Längenalterbestimmung lagen. Bemerkenswert ist außerdem, daß das planimetrische Skelettalter anfangs mit einem Abstand von 30 Monaten über den morphischen liegt, sich diesen jedoch immer stärker annähert, obwohl das Längenalter so steil ansteigt. Das Knochenalter nach Greulich - Pyle zeigt von 107 - 132 Monaten einen scheinbaren Reifungsstillstand.

Der Patient mit unkompliziertem AGS steht seit seinem 30. Lebensmonat in Behandlung (Abb. 24). Sein Knochenalter ist zu diesem Zeitpunkt bereits stark akzelleriert und liegt im Durchschnitt 60 Monate über der Norm. Es

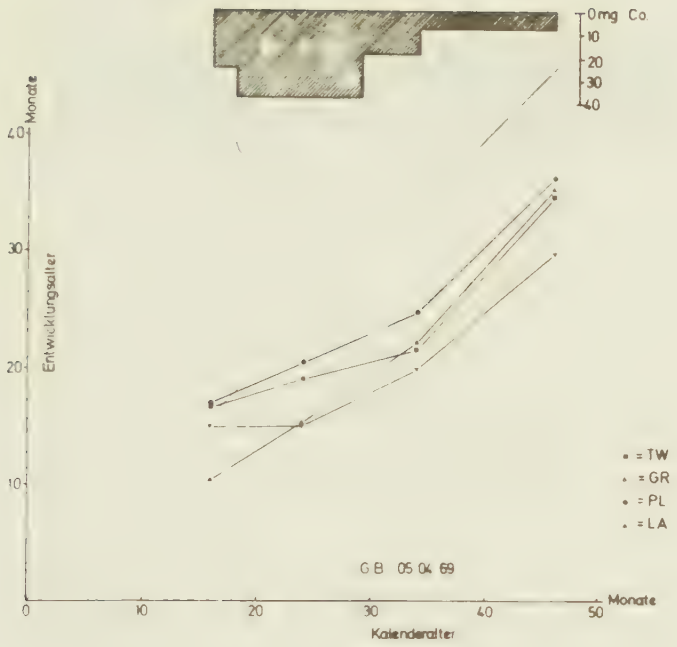


Abb. 22

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalenderalter und Längenalter von G. B.

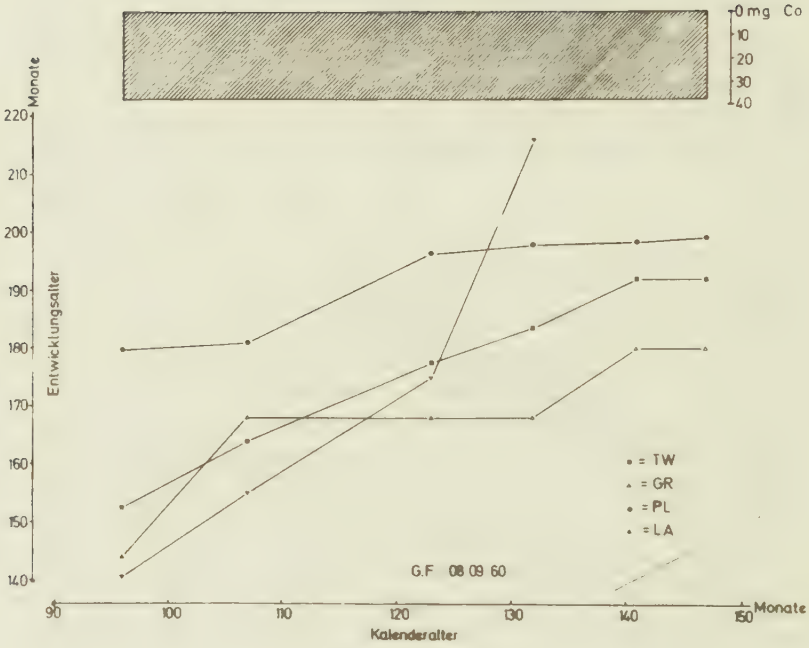


Abb. 23

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalender und dem Längenalter von G. F.

gelingt, die Knochenreifung abzubremsen, so daß sie bei 100 Monaten nur noch 20 Monate beschleunigt ist. Im Gegensatz dazu ist das Längenalter anfangs nur 14 Monate beschleunigt und liegt ab 58 Monaten sogar unter der 50er Perzentile. Besonders deutlich zu sehen ist der stufenförmige Verlauf der Methode Greulich - Pyle. Zwischen 47 und 76 Monaten fällt auf, daß die morphischen Methoden fast keinen bzw. keinen Fortschritt zeigen, während die Kurven von Längenalter und Planimetrie kontinuierlich ansteigen. Der steilere Anstieg aller Knochenalterkurven ab 76 Monaten ist wohl auf die Therapiereduktion mit 62 Monaten zurückzuführen.

Der Patient ist der Bruder von G. H.-J., leidet unter einem unkompliziertem AGS und steht seit dem 68. Lebensmonat in Behandlung (Abb. 25). Zu Beginn der Therapie war das Längenalter um 35 Monate, das Knochenalter um etwa 80 Monate beschleunigt. Durch die Behandlung kommt die Knochenreifung beinahe zum Stillstand; in 40 Monaten nimmt das Skelettalter nur um 5 Monate zu. Das Längenalter steigt zwar kontinuierlich weiterhin an, nähert sich aber allmählich der Norm. Auffallend ist, daß nach 108 Kalenderaltermonaten das Knochenalter nach Tanner - Whitehouse relativ steil ansteigt und damit als einzige Methode auf die Dosisverminderung reagiert. Die Skelettalter nach Greulich - Pyle und der Planimetrie dagegen machen sehr langsame bzw. gar keine Fortschritte. Insgesamt zeigen die verschiedenen Methoden bei diesem Diagramm über weite Strecken eine sehr gute Übereinstimmung. Auch hier beobachtet man den langen scheinbaren Wachstumsstillstand, wenn das Knochenalter nach der Methode Greulich - Pyle gemessen wird.

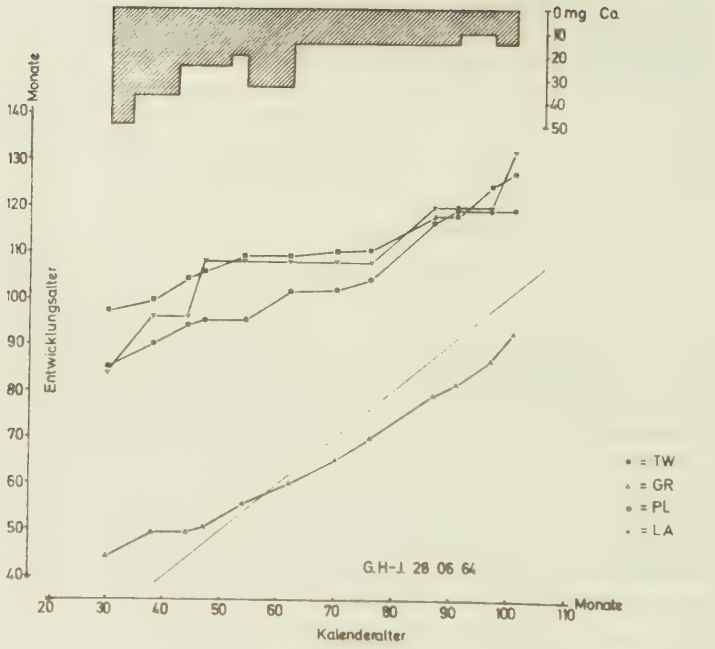


Abb. 24

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalenderalter und dem Längenalter von G. H.-J.

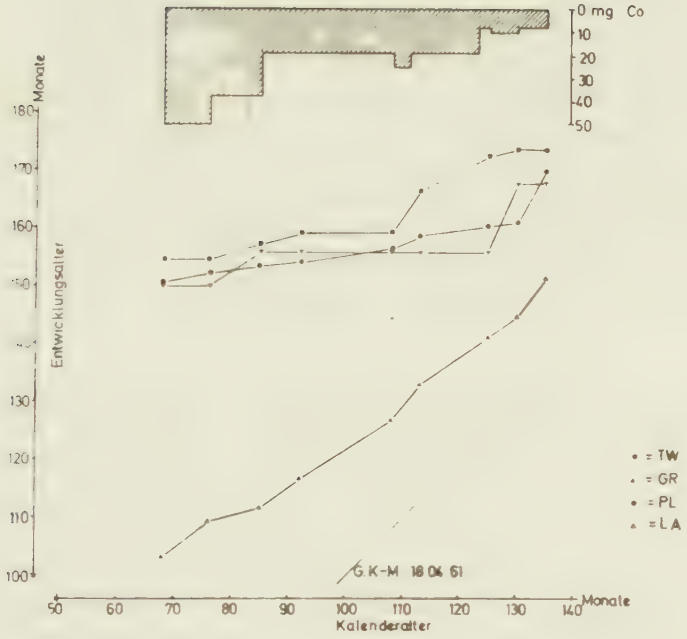


Abb. 25

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalenderalter und dem Längenalter von G. K.-M.

Der Patient leidet unter einem unkomplizierten AGS und wird seit seinem 60. Lebensmonat therapiert (Abb. 26). Zu diesem Zeitpunkt waren sein Längenalter um 25 Monate und seine Knochenreifung um durchschnittlich 50 Monate beschleunigt. Durch die Therapie kommt es zu einer Verlangsamung, so daß mit 150 Monaten der Knochenaltervorsprung nur noch 12 Monate beträgt. Im letzten Abschnitt des Diagramms ist deutlich die Wirkung der Dosiserhöhung zu sehen. Sie führt allerdings bei den Kurven von Längenalter und Planimetrie zu einer viel stärkeren Verflachung als bei den Kurven der morphischen Skelettalter. Die Knochenalterwerte laufen außer einmal parallel zueinander, Tanner - Whitehouse liegt an oberster Stelle, in der Mitte die Werte nach Greulich - Pyle und ganz unten die der Planimetrie.

Bei der Patientin mit unkompliziertem AGS wurde bereits mit 2 Monaten mit der Therapie begonnen (Abb. 27). Trotzdem verläuft die Knochenreifung in zunehmendem Maße beschleunigt, das Längenalter bleibt dagegen im Bereich der Norm. Im Alter von 2 Monaten war das Knochenalter mit den morphischen Methoden noch nicht meßbar. Alle 3 Methoden korrelieren gut miteinander und steigen nach der Therapiereduktion etwas steiler an, das Längenalter bleibt dagegen in diesem Abschnitt fast stehen. Das Knochenalter nach Tanner - Whitehouse ergibt immer die höchsten Werte, die beiden anderen Methoden überschneiden sich. Man sieht bei diesem Diagramm besonders deutlich, daß das Längenalter ein schlechter Parameter für die Therapiekontrolle ist.

Die Patientin leidet an einem unkomplizierten AGS (Abb. 28). Wann mit der Therapie begonnen wurde, war nicht mehr genau zu eruieren. Zu Beginn der Aufzeichnungen liegt das Knochenalter durchschnittlich 65 Monate, das Längen-

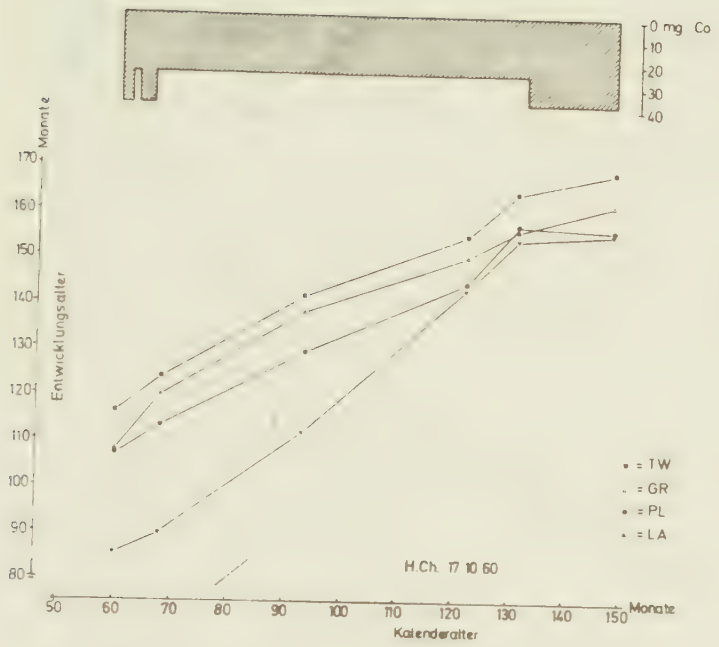


Abb. 26

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalenderalter und dem Längenalter von H. C.-H.

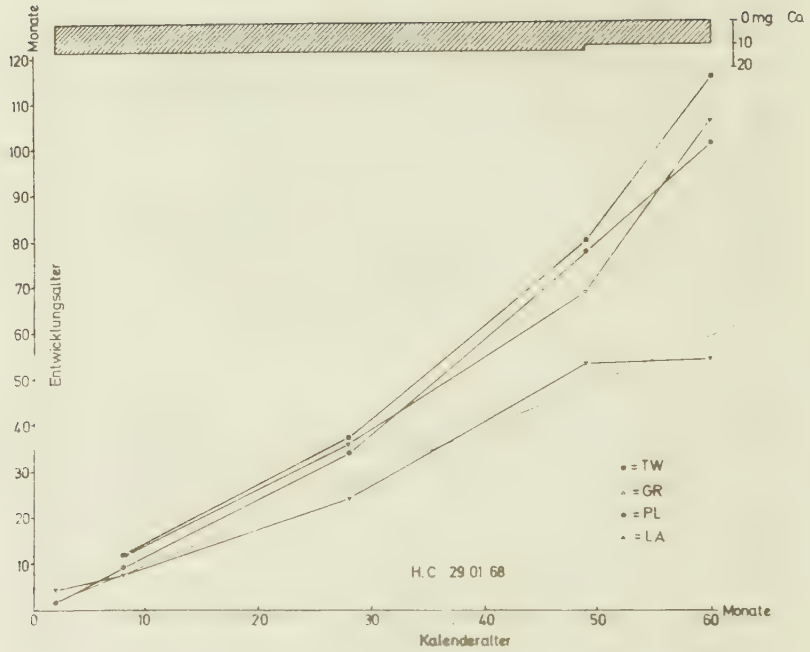


Abb. 27

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalenderalter und dem Längenalter von H. C.

alter 35 Monate über der Norm. Durch die intensive Therapie wird die Knochenentwicklung verlangsamt und erreicht mit 180 Monaten den Normalbereich. Das Längenalter kreuzt die 50er Perzentile bereits mit 145 Monaten und liegt am Ende deutlich darunter. Gut zu sehen ist der jeweilige Anstieg in der Kurvensteilheit nach Therapieverringerung, er erfolgt allerdings auffallend prompt. Bemerkenswert sind außerdem der stufenförmige Verlauf des Knochenalters nach Greulich - Pyle und sein Stillstand mit 180 Monaten, was der Endwert dieser Methode ist. Interessant ist auch die deutliche Parallelität von Längenalter und Planimetrie. Bei 164 Monaten ist die Entwicklung nach dem Längenalter und nach den Methoden Greulich - Pyle und der Planimetrie bereits beendet, nach der Methode Tanner - Whitehouse jedoch steigt das Knochenalter nach diesem Zeitpunkt noch an.

Die Patientin leidet unter einem unkomplizierten AGS und wird seit ihrem 4. Lebensmonat therapiert (Abb. 29). Im 1. Lebensjahr waren Knochen- und Längenalter etwas retardiert, mit 13 Monaten liegen sie im Bereich der 50er Perzentile. Die Knochenentwicklung ist dann maximal um 30 Monate beschleunigt, das Längenalter bleibt dagegen im Normalbereich. Erstaunlich ist, in welch geringem Ausmaß die Skelettalter auf die erheblichen Cortisondosen reagieren. Die Knochenalterwerte nach den verschiedenen Methoden liegen sehr eng beieinander. Das planimetrische Skelettalter läuft ab 54 Monaten parallel zum Längenalter.

Der Patient leidet unter einem unkomplizierten AGS und wird erst ab dem 86. Lebensmonat therapiert (Abb. 30). Sein Knochenalter war zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich um etwa 75 Monate beschleunigt, das Längenalter um

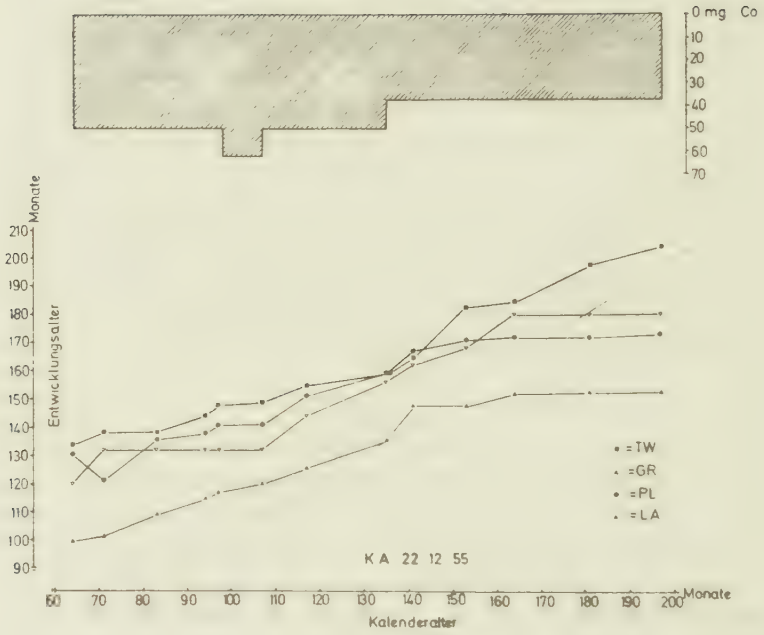


Abb. 28

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalenderalter und dem Längenalter von K. A.

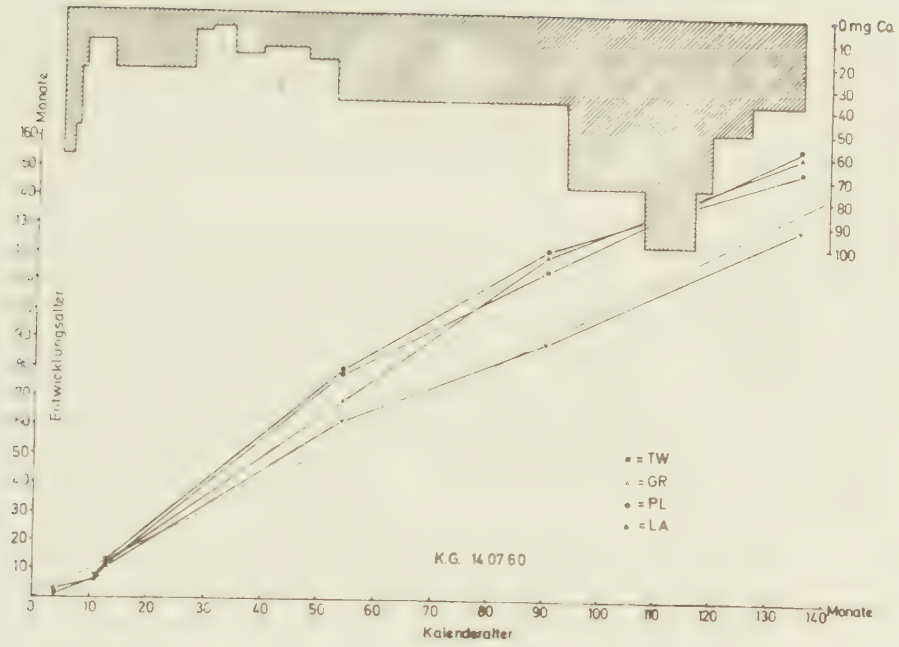


Abb. 29

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalenderalter und dem Längenalter von K. G.

36 Monate. Durch die Cortisongabe werden Knochenreifung und Wachstum verlangsamt. Das Längenalter erreicht am Ende zwar den Normbereich, es resultiert aber ein Minderwuchs, da die Epiphysenfugen mit 136 Monaten bereits größtenteils geschlossen sind. Auffällig ist der große Abstand zwischen den morphischen und den planimetrischen Knochenalterwerten. Während Längenalter und das Knochenalter nach Greulich - Pyle mit 123 Monaten fast bzw. ganz stehenbleiben, steigt das Knochenalter nach Tanner - Whitehouse nach diesem Zeitpunkt noch steil an und kommt erst mit 136 Monaten zum Stillstand.

Der Patient leidet unter einem Salzverlustsyndrom und wird seit seinem 16. Lebensmonat therapiert (Abb. 31). Das Knochenalter befindet sich anfangs im Bereich der Norm, verläuft dann aber beschleunigt und liegt teilweise mehr als 20 Monate über der 50er Perzentile. Durch eine zweimalige starke Erhöhung der Cortisondosis kommt es ab 80 Monaten wieder in den Normalbereich zurück. Die Verlangsamung in der Knochenentwicklung tritt beim Längenalter und beim planimetrischen Knochenalter deutlicher zutage als bei den morphischen Methoden. Das Längenalter liegt stets etwas zu niedrig, am Ende 30 Monate. An der Spitze der Knochenalterwerte liegt immer das Skelettalter nach Tanner - Whitehouse, die beiden anderen Methoden überschneiden sich zunächst, bis ab 84 Monaten die Planimetrie deutlich niedrigere Werte ergibt als die morphischen Methoden. Vom gleichen Zeitpunkt ab entfernt sich auch das Längenalter immer mehr von der Norm.

Die Patientin leidet unter einem unkomplizierten AGS und wird seit ihrem 14. Lebensmonat therapiert (Abb. 32). Dadurch gelingt es, Knochenalter und Längenalter stets im oberen Bereich der Norm zu halten. Auffällig ist an diesem Diagramm, daß sich Skelettalter und Längenalter in

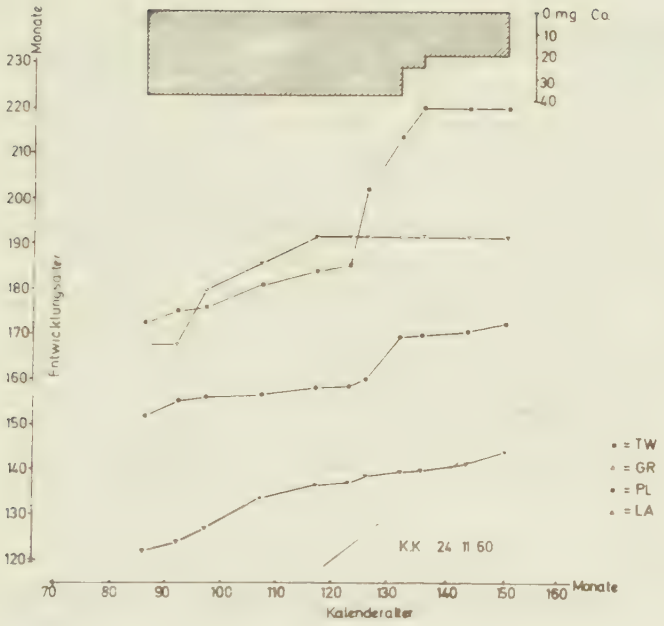


Abb. 30

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalenderalter und dem Längenalter von K. K.

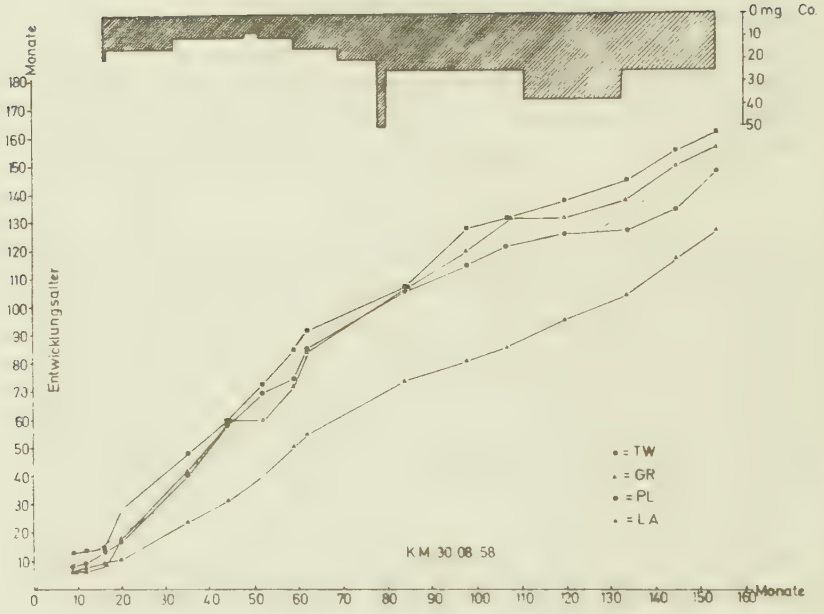


Abb. 31

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalenderalter und dem Längenalter von K. M.

etwa entsprechen und daß das planimetrische Knochenalter an der Spitze der Werte liegt. Während die beiden morphischen Methoden diskontinuierlich ansteigen, verlaufen die Kurven von Planimetrie und Längenalter parallel und stets mit etwa der gleichen Steigung.

Der Patient mit unkompliziertem AGS steht seit seinem 19. Lebensmonat in Behandlung (Abb. 33). Sein Knochenalter liegt zu diesem Zeitpunkt bereits 40 Monate über der Norm und kann auch durch die Behandlung nicht an sie herangeführt werden. Im Gegenteil, der Abstand zur 50er Perzentile beträgt am Ende sogar 65 Monate. Die Therapiereduktion bei 56 Monaten wirkt sich in einem steileren Anstieg der Skelettalterkurven nach Tanner - Whitehouse und der Planimetrie aus. Das Längenalter war zu Beginn der Aufzeichnungen 12 Monate und am Schluß 20 Monate beschleunigt. Warum L. M. nicht intensiver therapiert wurde, ist nicht bekannt. Die Knochenalterwerte nach den verschiedenen Methoden korrelieren gut miteinander.

Die Patientin leidet an einem leichten Salzverlustsyndrom und wird seit ihrem 2. Lebensmonat therapiert (Abb. 34). Knochenalter und Längenalter liegen den ganzen Verlauf über im Bereich der Norm. Durch eine Therapiereduktion kommen die Werte wieder zur 50er Perzentile zurück, nachdem sie zuvor etwas darunter lagen. Die Skelettalterwerte nach den verschiedenen Methoden und das Längenalter liegen dicht beieinander und überkreuzen sich ständig. Auffallend ist der steile Anstieg des planimetrischen Knochenalters zwischen 15 und 25 Monaten. Dieses Diagramm zeigt deutlich, daß es durch eine wohldosierte Therapie gelingen kann, die Skelettreifung eines Kindes mit AGS normal zu gestalten.

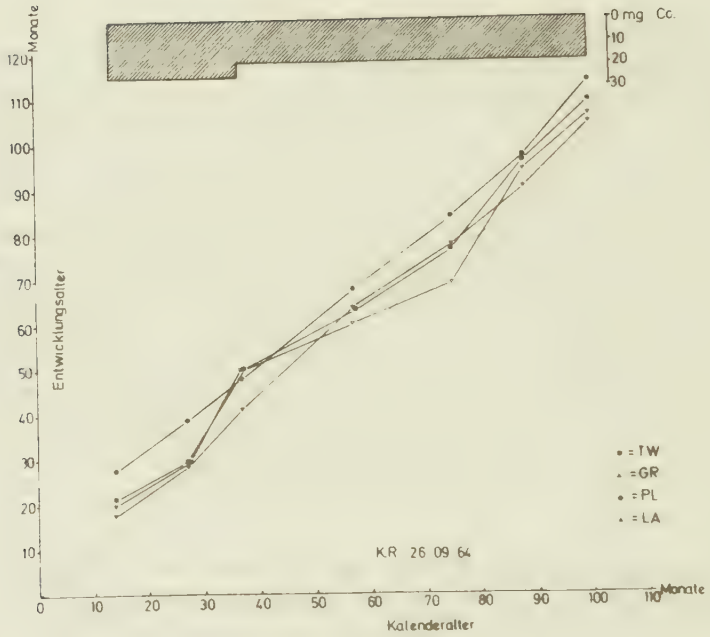


Abb. 32

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalenderalter und dem Längenalter von K. R.

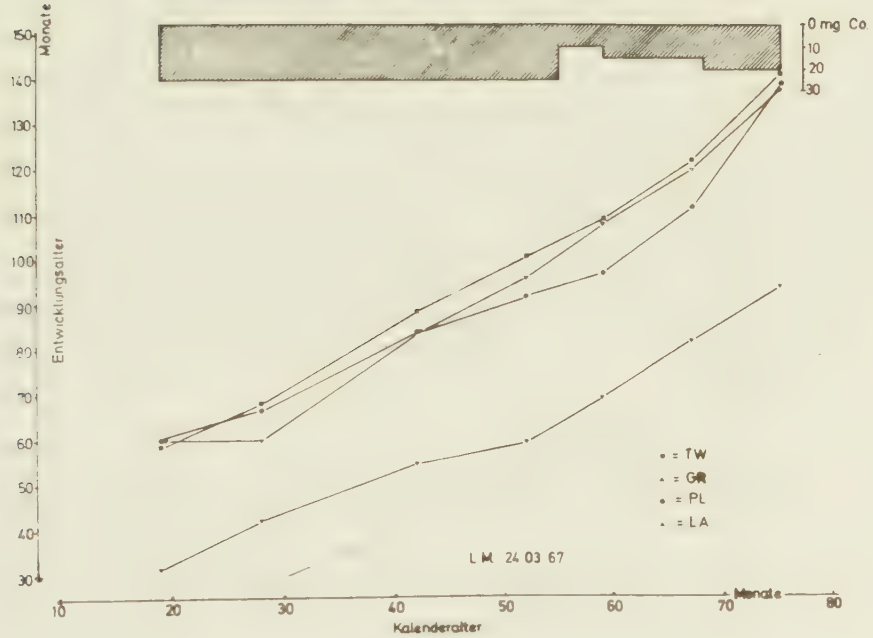


Abb. 33

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalenderalter und dem Längenalter von L. M.

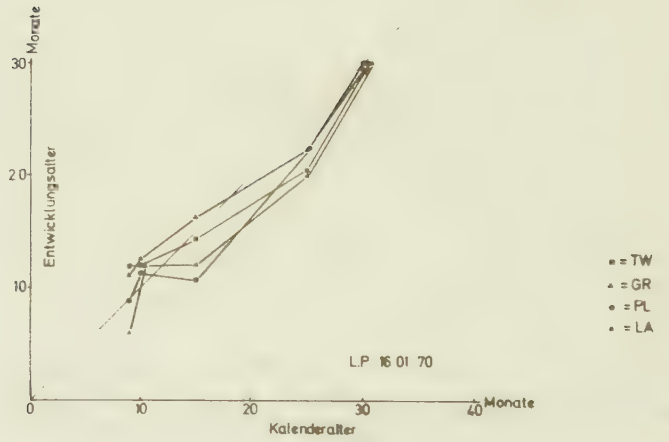


Abb. 34

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalenderalter und dem Längenalter von L. P.

Die Patientin leidet unter einem unkomplizierten AGS und wird seit ihrem 21. Lebensmonat mit Cortison behandelt (Abb. 35). Zu diesem Zeitpunkt liegt das Knochenalter bereits 30 Monate über der Norm. Durch die Cortisontherapie wird die Knochenreifung so stark abgebremst, daß das Skelettalter bei 70 Monaten die 50er Perzentile erreicht. Auffallend ist das bereits zu Beginn der Therapie verlangsamte Längenwachstum, das sich durch die Cortisongabe noch weiter von der Norm entfernt. Die verschiedenen Knochenalterwerte korrelieren gut miteinander und die Kurven überschneiden sich ständig. Die Therapiereduktion wird nur vom Knochenalter nach Greulich - Pyle und dem Längenalter mit einem steileren Kurvenanstieg beantwortet. Der scheinbare Entwicklungsstillstand von 36 bis 57 Monaten nach der Methode Greulich - Pyle ist methodisch bedingt.

Die Patientin ist die Schwester des vorigen Falls (Abb. 36). Sie leidet ebenfalls unter einem unkomplizierten AGS. Bei ihr wurde erst mit 49 Monaten mit der Therapie begonnen. Dementsprechend ist ihr Knochenalter zu Beginn der Aufzeichnungen bereits um 70 Monate beschleunigt. Auch das Längenalter liegt, allerdings in viel geringerem Ausmaß über der Norm. Durch die Cortisontherapie wird die Knochenreifung zunächst fast zum Stillstand gebracht. Die Therapiereduktion führt bei den morphischen Skelettaltern und dem Längenalter zu einem prompten, bei der Planimetrie zu einem verzögert einsetzenden Steilheitsanstieg der Kurven.

Die Patientin leidet unter einem Salzverlustsyndrom und wird vom 1. Lebensmonat an therapiert (Abb. 37). Das Knochenalter kann so bis zu 43 Monaten im Normbereich gehalten werden, steigt dann allerdings trotz einer vor-

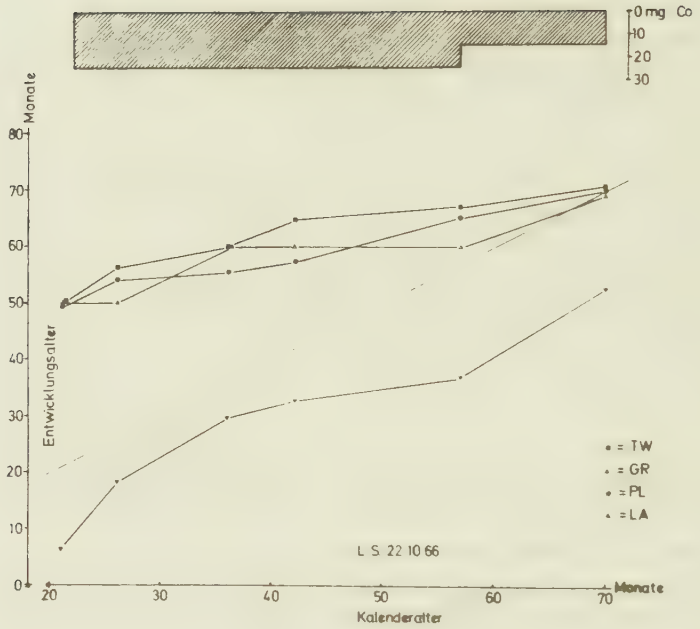


Abb. 35

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalenderalter und dem Längenalter von L. S.

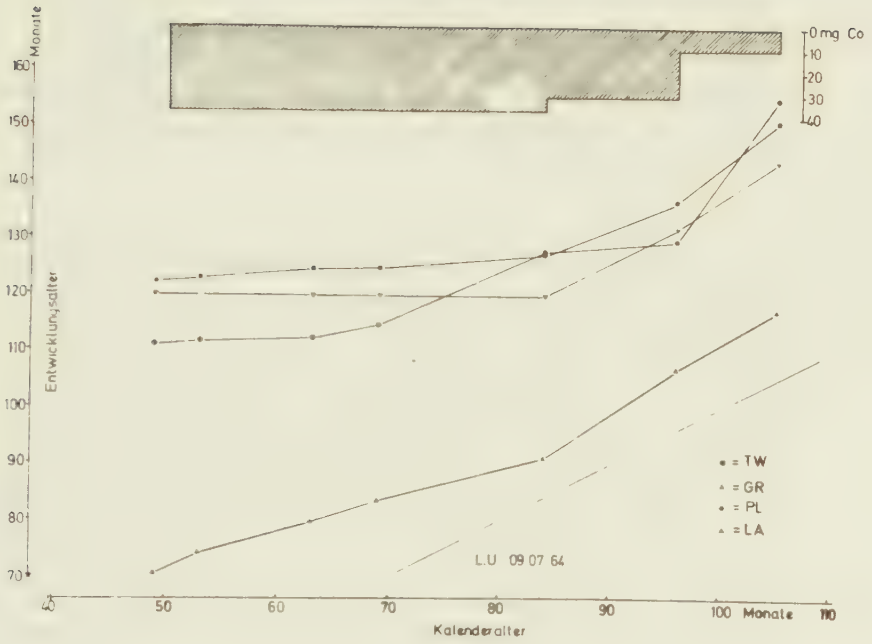


Abb. 36

Verlaufsdiagramm zum Vergleich von den Skelettaltern mit Kalenderalter und dem Längenalter von L. U.

übergehenden Dosiserhöhung steil an und liegt am Ende durchschnittlich 15 Monate über der 50er Perzentile. Das Längenalter befindet sich meist etwas unter der Norm und ändert die Steilheit seiner Kurve bei 43 Monaten nicht so stark wie die Skelettalterkurven. Die Knochenalterwerte nach den verschiedenen Methoden liegen dicht beieinander und die Kurven überschneiden sich ständig. Für das Skelettalter nach Tanner - Whitehouse erscheint erstmals mit 22 Monaten ein Wert, da diese Methode erst mit 12 Monaten beginnt.

Die Patientin leidet unter einem unkomplizierten AGS und wird erst seit ihrem 93. Lebensmonat therapiert (Abb. 38). Zu diesem Zeitpunkt liegt ihr Knochenalter durchschnittlich 30 Monate, das Längenalter 17 Monate über dem Kalenderalter. Durch die Cortisontherapie wird die Knochenentwicklung verlangsamt und liegt mit 163 Monaten im Bereich der Norm. Auf die Dosisreduzierung mit 126 Monaten reagiert nur das Knochenalter nach Greulich - Pyle mit einem Steilheitsanstieg der Kurve. Auffallend ist, daß die planimetrischen Werte zunächst etwa so hoch sind wie die nach der Methode Greulich - Pyle und sich die Kurven überschneiden, dann jedoch ab 150 Monaten deutlich hinter den morphischen Werten zurückbleiben. Vom gleichen Zeitpunkt an entfernt sich das Längenalter immer weiter von der Norm.

Der Patient leidet unter einem unkomplizierten AGS und wird seit seinem 35. Lebensmonat behandelt (Abb. 39). Bei der Diagnosestellung lag das Knochenalter bereits 60 Monate über der Norm, das Längenalter war nur um 10 Monate beschleunigt. Die Knochenreifung wird durch die Therapie fast zum Stillstand gebracht, macht jedoch nach einer Dosisreduzierung wieder Fortschritte. Auch

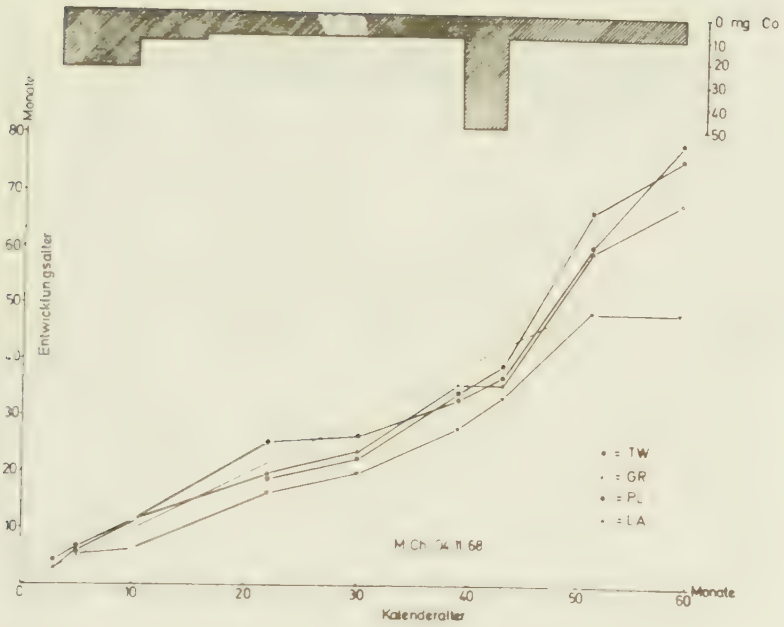


Abb. 37

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalenderalter und dem Längenalter von M. Ch.

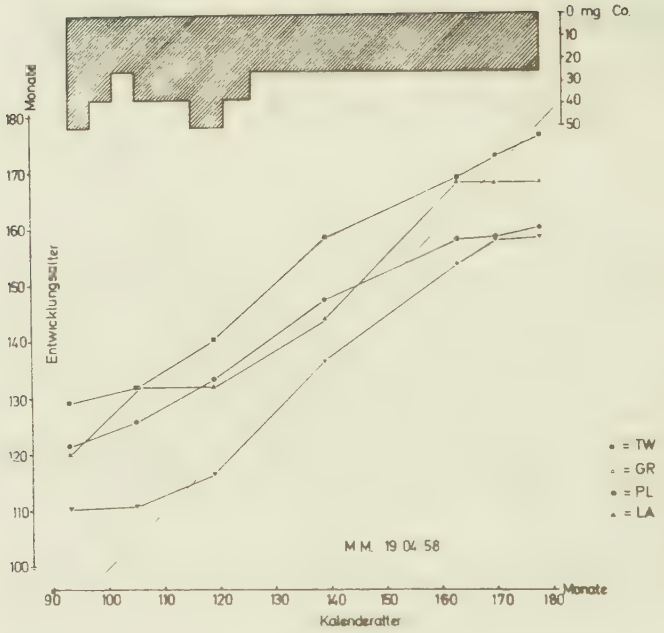


Abb. 38

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalenderalter und dem Längenalter von M. M.

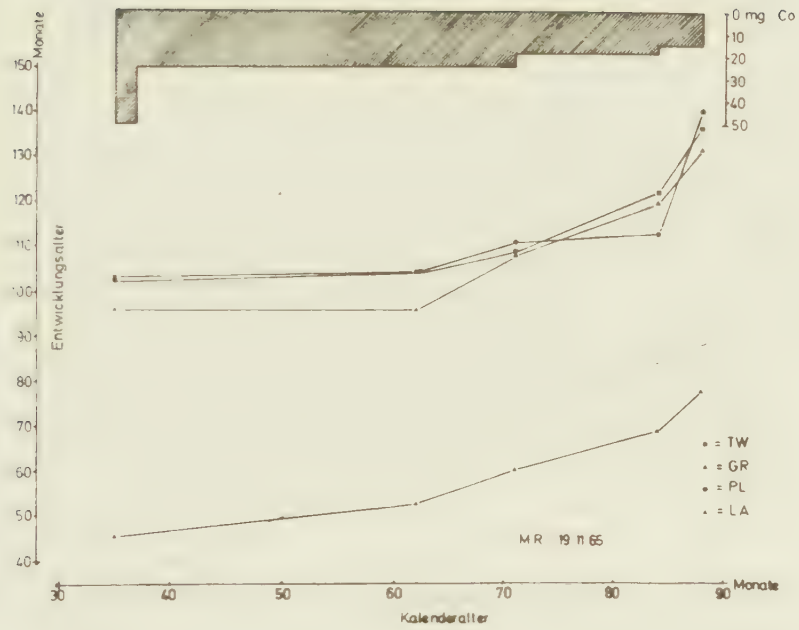


Abb. 39

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalenderalter und dem Längenalter von M. R.

das Längenalter steigt unter der Cortisongabe nur langsam an und sinkt schon mit 50 Monaten unter die 50er Perzentile. Die Skelettalterwerte nach den verschiedenen Methoden liegen sehr eng beieinander und laufen, außer dem steilen Anstieg des planimetrischen Knochenalters am Ende, zueinander und zum Längenalter parallel.

Die Patientin leidet unter einem Salzverlustsyndrom und steht seit ihrem 22. Lebensmonat in Behandlung (Abb. 40). Knochen- und Längenalter liegen zu Beginn der Therapie etwas unterhalb der Norm, was wohl auf das Salzverlustsyndrom zurückzuführen ist. Nach der Dosisreduzierung mit 56 Monaten steigen die Skelettalterkurven steil an und am Ende des Diagramms liegt das Knochenalter durchschnittlich 30 Monate über der 50er Perzentile. Das Längenalter ändert seinen Kurvenverlauf nicht so stark und bleibt stets unter der Norm. Die Knochenalterwerte nach den verschiedenen Methoden liegen auffallend dicht beieinander.

Die Patientin leidet unter einem Salzverlustsyndrom und wird seit ihrem 39. Lebensmonat mit Cortison behandelt (Abb. 41). Zu diesem Zeitpunkt war ihr Knochenalter um etwa 20 Monate beschleunigt, das Längenalter war normal. Besonders durch die Dosiserhöhung mit 56 Monaten wird die Knochenreifung stark verlangsamt. Nach der Cortisonreduzierung mit 85 Monaten kommt es jedoch wieder zu einem steileren Anstieg der Knochenalterkurven, so daß am Ende der Vorsprung gegenüber dem Kalenderalter wieder 26 Monate beträgt. Das Längenalter sinkt dagegen zunächst unter die Norm und kehrt durch die Therapiereduzierung wieder zu ihr zurück. Auffallend ist der scheinbare Stillstand des planimetrischen Skelettalters zwischen 56 und 85 Monaten, während das Knochenalter nach den morphischen Methoden in diesem Zeitraum um 18 bzw. 24 Monate ansteigt.

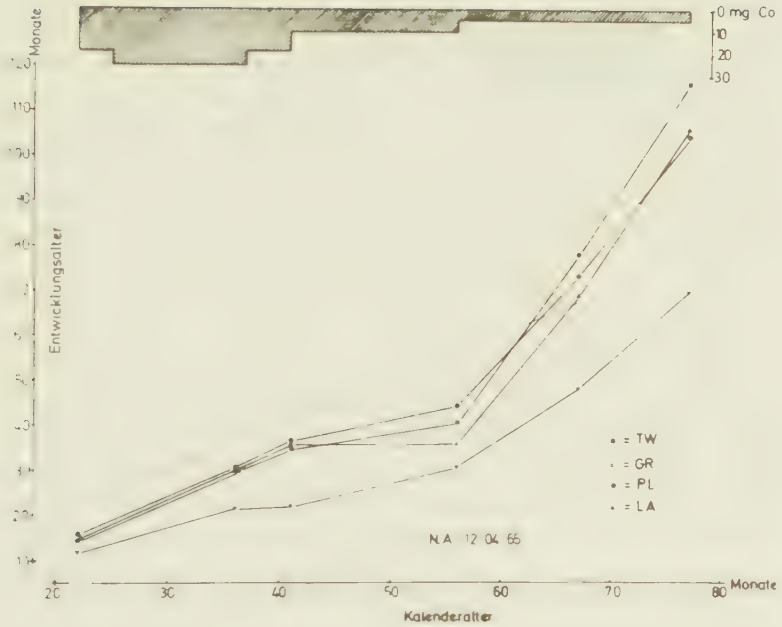


Abb. 40

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalenderalter und dem Längenalter von N. A.

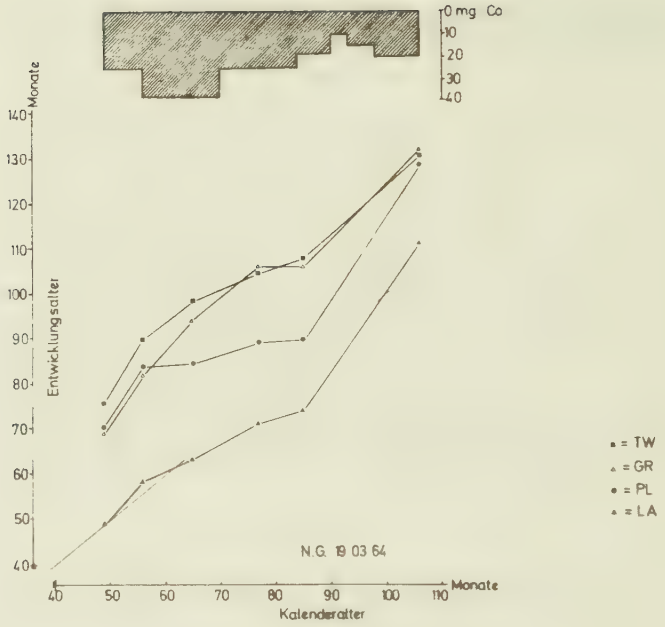


Abb. 41

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalenderalter und dem Längenalter von N. G.

Die Patientin leidet an einem Salzverlustsyndrom und steht seit ihrem 12. Lebensmonat in Behandlung (Abb. 42). Zunächst liegen ihr Knochen- und Längenalter, wohl durch den Salzverlust und eine etwas zu intensive Therapie bedingt, unter der Norm. Durch eine zweimalige Dosisreduzierung steigen dann alle Kurven etwas steiler an und das Knochenalter liegt mit 88 Monaten durchschnittlich 22 Monate über der 50er Perzentile, das Längenalter befindet sich genau auf ihr. Das Knochenalter nach Tanner - Whitehouse ist mit 12 Monaten, durch die Methode bedingt, noch nicht meßbar und liegt dann ständig an oberster Stelle. Die Skelettalterkurven nach den beiden anderen Methoden überkreuzen sich ständig.

Die Patientin leidet an einem unkomplizierten AGS und wird seit ihrem 10. Lebensmonat behandelt (Abb. 43). Ihr Knochenalter liegt zu Beginn der Aufzeichnungen an der oberen Grenze der Norm, mit 77 Monaten aber bereits durchschnittlich 43 Monate über ihr. Durch eine Dosiserhöhung gelingt es, die Knochenreifung und das Wachstum stark zu verlangsamen. Unklar ist, warum die Kurven nach einer weiteren Therapiesteigerung mit 91 Monaten trotzdem wieder steiler ansteigen. Das Längenalter befindet sich stets im Normbereich. Auffallend ist die Parallelität von planimetrischem und Knochenalter nach Greulich - Pyle und dem Längenalter. Während zwischen 77 und 91 Monaten diese beiden Skelettalterkurven und auch das Längenalter kaum einen Anstieg zeigen und dann steil nach oben gehen, schreitet das Knochenalter nach Tanner - Whitehouse in diesem Zeitraum kontinuierlich fort.

Die Patientin leidet an einem unkomplizierten AGS und wird seit ihrem 14. Lebensmonat behandelt (Abb. 44). Zu Beginn der Aufzeichnungen beträgt der Knochenalter-

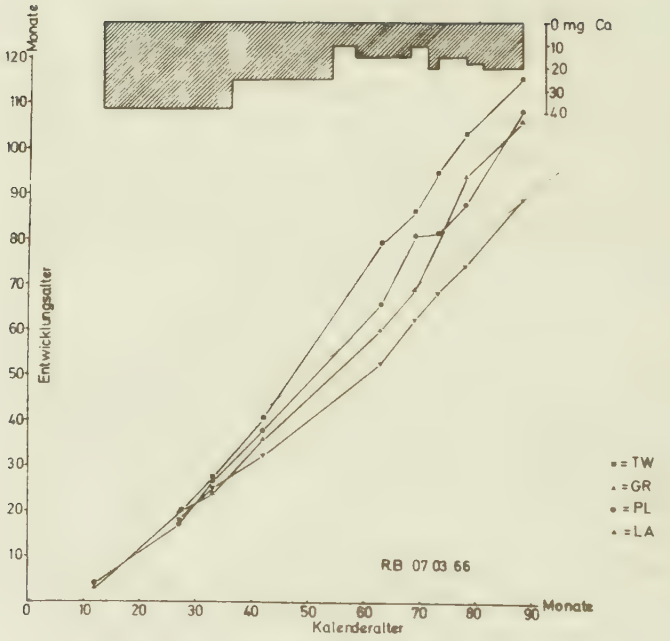


Abb. 42

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalenderalter und dem Längenalter von R. B.

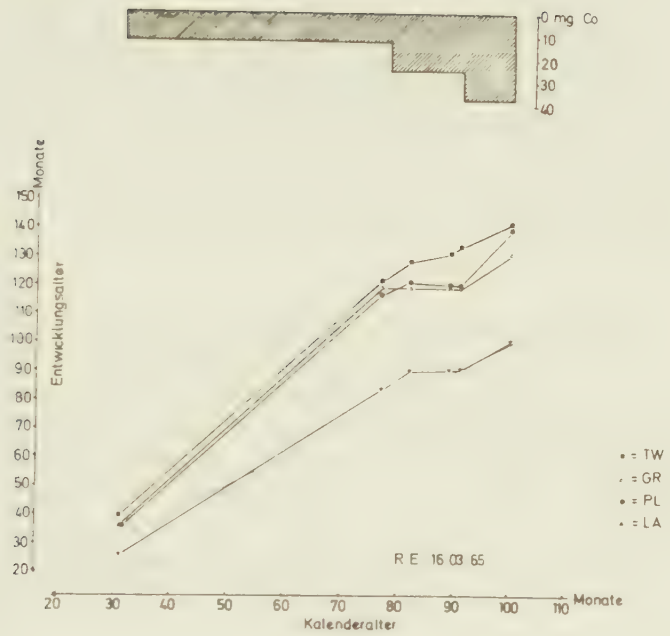


Abb. 43

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalenderalter und dem Längenalter von R. E.

vorsprung gegenüber dem Normalwert 5 (nach Greulich - Pyle) bis 24 (nach Tanner - Whitehouse) Monate. Das Längenalter liegt dagegen im unteren Bereich der Norm. Mit 137 Monaten ist das Knochenalter dann 33 Monate beschleunigt. Trotz einer Therapiereduktion kommt es dann fast zu einem Stillstand der Knochenentwicklung. Es ist aber möglich, daß die Entwicklungsverlangsamung schon vor 137 Monaten bestand und nur durch das lange Intervall in der Knochenalterbestimmung nicht zum Ausdruck kam. Die einzelnen Knochenalterwerte liegen am Ende auffallend dicht beieinander. Außer dem Knochenalter nach Greulich - Pyle laufen die Entwicklungsalter parallel zueinander.

Die beiden Patientinnen (Abb. 45, 46) sind eineiige Zwillinge und leiden an einem unkomplizierten AGS. Sie werden seit ihrem 11. Lebensmonat behandelt. Trotz der relativ niedrigen Cortisondosis verlaufen Reifung und Wachstum zunächst verlangsamt. Ab 97 Monaten befindet sich das Knochenalter dann eher im oberen Bereich der Norm. Das Längenalter liegt zu Beginn meist sogar etwas über dem Skelettalter, bleibt aber nach dem 70. Monat deutlich hinter diesem zurück und ist am Ende 15 Monate unter der 50er Perzentile.

Nur zu Abb. 45:
Auffallend ist der scheinbare Stillstand des Skelettalters nach der Methode Greulich - Pyle von 97 - 112 Monaten. Das Längenalter und das planimetrische Knochenalter laufen weitgehend parallel zueinander.

Nur zu Abb. 46:
Im Vergleich mit Abb. 45 fällt auf, daß das Knochenalter von S. S. am Ende trotz der größeren Cortisonmenge etwas über dem ihrer Schwester liegt. Außerdem ist bemerkenswert, daß in dieser Abbildung das Knochenalter nach Tanner - Whitehouse in der 2. Hälfte der Kurve parallel zum Längenalter verläuft.

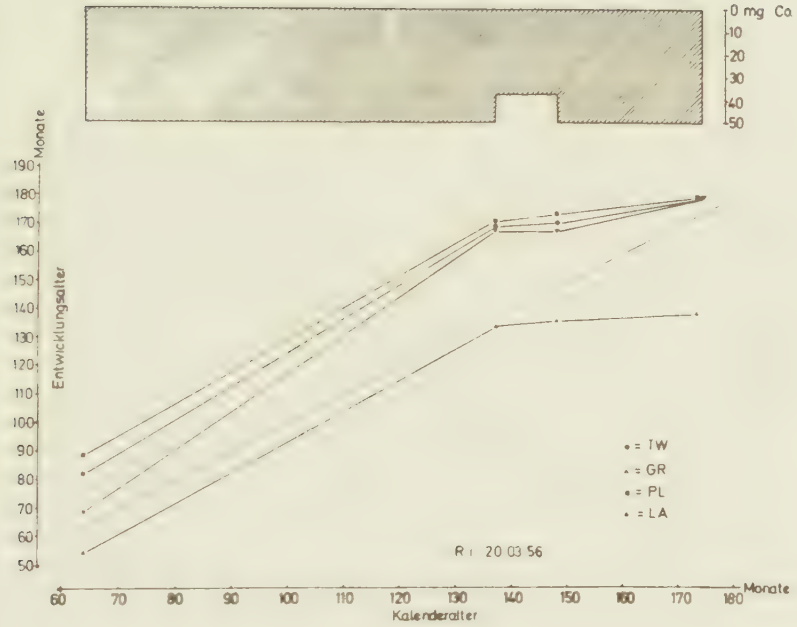


Abb. 44

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalenderalter und dem Längenalter von R. I.

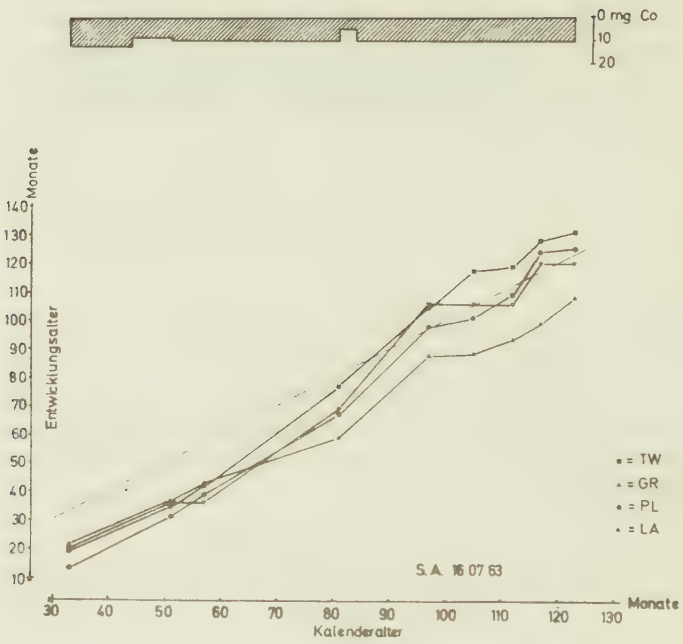


Abb. 45

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalenderalter und dem Längenalter von S. A.

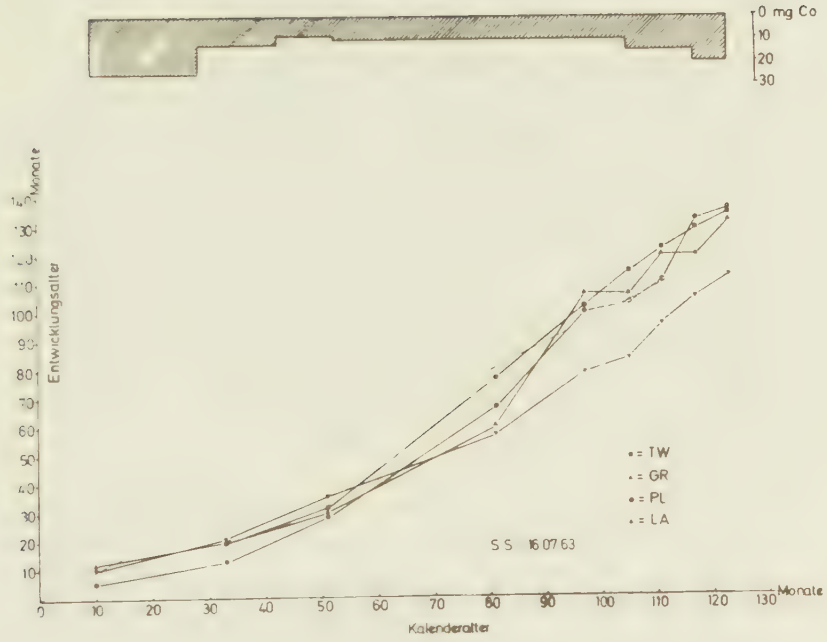


Abb. 46

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalenderalter und dem Längenalter von S. S.

Die Patientin leidet unter einem Salzverlustsyndrom und wird erst seit ihrem 85. Lebensmonat therapiert (Abb. 47). Zu Beginn der Aufzeichnungen liegt das Knochenalter 14 (planimetrisch) bis 37 (nach Greulich - Pyle) Monate über der 50er Perzentile. Das Längenalter befindet sich dagegen 13 Monate unter ihr. Durch die sehr intensive Therapie kommen Knochenreifung und Wachstum fast zum Stillstand. Nach der Dosisreduzierung steigen die Längenalterkurve prompt und die Skelettalterkurven nach der Planimetrie und der Methode Tanner - Whitehouse mit Verzögerung wieder steiler an. Die Patientin wird jedoch sehr wahrscheinlich minderwüchsig bleiben, da die Epiphysenfugen am Ende des Diagramms schon fast geschlossen sind. Auffallend ist der methodisch bedingte, scheinbare Wachstumsstillstand des Skelettalters nach Greulich - Pyle, während die Planimetrie im gleichen Zeitraum einen Knochenalterzuwachs von 23 Monaten zeigt.

Die Patientin leidet an einem unkomplizierten AGS (Abb. 48). Mit der Therapie wurde in ihrem 16. Lebensmonat begonnen. Zu Beginn des Diagramms liegt das Skelettalter im unteren Bereich der Norm. Durch die Dosisreduktion bedingt verläuft die Knochenreifung dann beschleunigt. Auch die wieder etwas höhere Cortisondosis ab 94 Monaten führt nur zu einer vorübergehenden Verflachung der Kurven und das Knochenalter liegt am Ende des Diagramms etwa 40 Monate über der 50er Perzentile. Das Längenalter, das zunächst um 10 Monate verlangsamt ist, steigt nach 62 Monaten rascher an und befindet sich am Ende im Normalbereich. Die 3 verschiedenen Skelettalterkurven korrelieren sehr gut miteinander und überschneiden sich ständig.

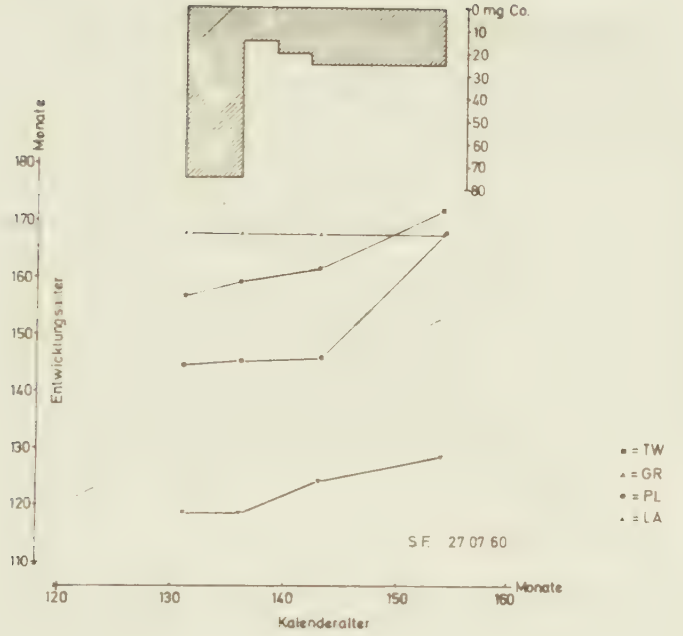


Abb. 47

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalenderalter und dem Längenalter von S. F.

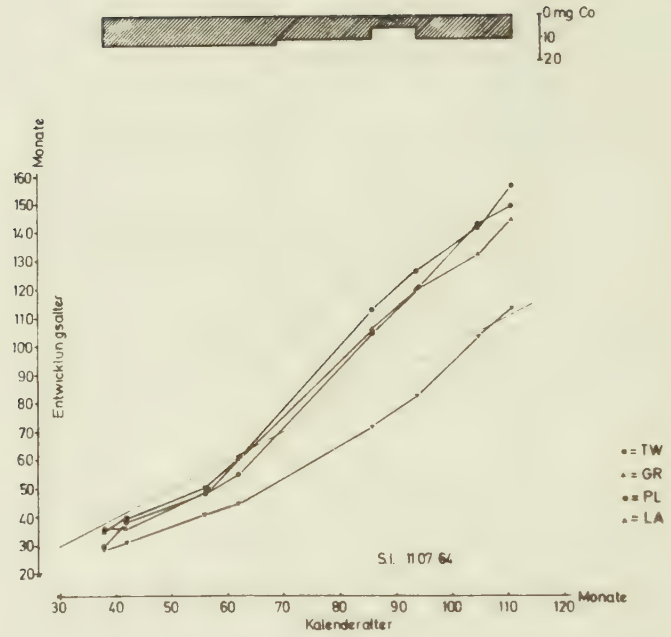


Abb. 48

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalenderalter und dem Längenalter von S. I.

Die Patientin leidet an einem unkomplizierten AGS und wird seit ihrem 66. Lebensmonat behandelt (Abb. 49). Mit 103 Monaten ist ihr Skelettalter durchschnittlich um 35 Monate beschleunigt, das Längenalter liegt im unteren Bereich der Norm. Durch die sehr intensive Therapie wird zwar die Knochenreifung so stark verlangsamt, daß sich das Knochenalter am Ende im Normalbereich befindet; zugleich wird aber das Wachstum so abgebremst, daß das Längenalter am Ende 60 Monate unter der 50er Perzentile liegt. Die Patientin wird also sicher minderwüchsig bleiben. Auffallend ist der parallele Verlauf des planimetrischen Knochenalters zum Längenalter und daß es sich, je stärker der Minderwuchs zunimmt, um so weiter von den morphischen Methoden entfernt. Am Ende beträgt die Differenz der morphischen Knochenalterwerte zu dem metrischen durchschnittlich 34 Monate. Von 124 bis 164 Monaten scheint das Knochenalter nach Greulich - Pyle stillzustehen, während das nach Tanner - Whitehouse im gleichen Zeitraum um 30 Monate fortschreitet.

Die Patientin leidet unter einem unkomplizierten AGS und wird bereits seit ihrem 2. Lebensmonat behandelt (Abb. 50). Trotzdem liegt ihr Knochenalter zu Beginn meiner Aufzeichnungen 30 Monate über der Norm. Mit 140 Monaten wird ein normales Skelettalter erreicht. Das Längenalter befindet sich bis zu 142 Monaten im unteren Bereich der Norm, dann wird das Wachstum ohne ersichtlichen Grund stark verlangsamt. Auffallend ist im letzten Teil des Diagramms, daß die Kurve des Knochenalters nach Greulich - Pyle steiler ansteigt, während die Kurven des Längenalters und des Skelettalters nach Tanner - Whitehouse und der Planimetrie flacher verlaufen, ohne daß die Cortisondosis geändert wird. Das planimetrische Knochenalter liegt zunächst nur wenig unter den morphischen, weicht dann aber, parallel zum Längenalter bis zu 20 Monaten von ihnen ab.

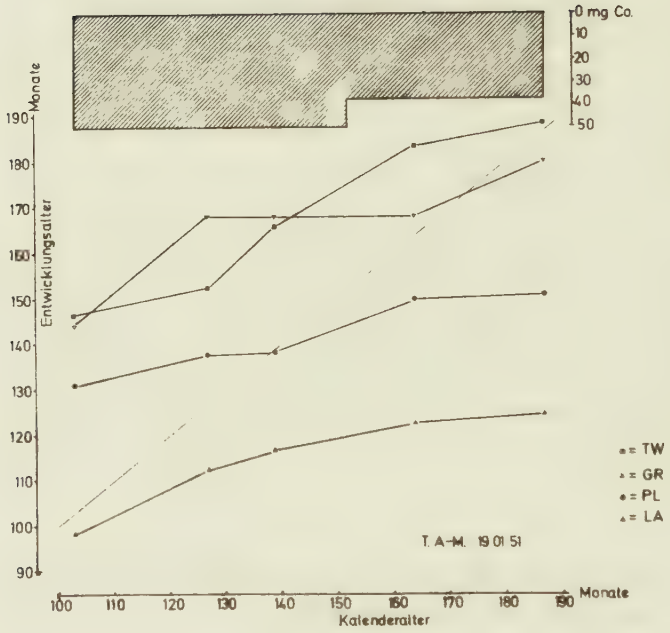


Abb. 49

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalenderalter und dem Längenalter von T. A.-M.

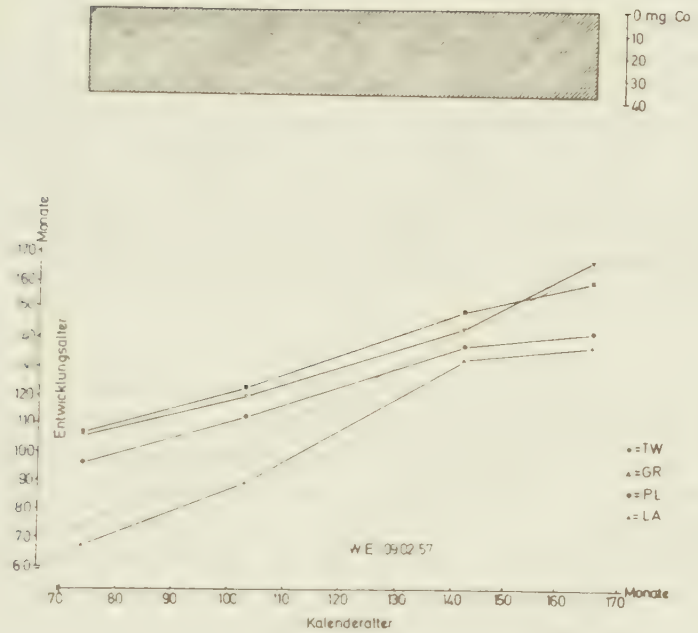


Abb. 50

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalenderalter und dem Längenalter von W. E.

Der Patient leidet an einem Salzverlustsyndrom und wird seit seinem 11. Lebensmonat mit Cortison behandelt (Abb. 51). Zu diesem Zeitpunkt sind sein morphisches Knochenalter leicht erhöht, Längenalter und planimetrisches Skelettalter etwas erniedrigt. Trotz Therapie verläuft die Knochenreifung stark beschleunigt und das Ossifikationsalter liegt mit 73 Monaten 70 Monate über der Norm. Durch die Dosiserhöhung mit 73 Monaten wird die Steilheit der Knochenalterkurven erheblich verringert. Auch das Längenalter liegt mit 73 Monaten um 20 Monate über der 50er Perzentile, seine Kurve ändert ihre Steilheit jedoch nur gering. Die Knochenalterwerte nach den verschiedenen Methoden liegen dicht beieinander und die Kurven überschneiden sich ständig.

Die Patientin leidet an einem Salzverlustsyndrom und wird von Geburt an behandelt (Abb. 52). Mit 44 Monaten liegt ihr Längenalter im unteren Bereich der Norm. Die Knochenalterwerte differieren stark und liegen zwischen 5 (planimetrisch) und 25 (nach Tanner - Whitehouse) Monate über der 50er Perzentile. Auffallend bei diesem Diagramm sind die großen Unterschiede bei den Knochenalterwerten nach den verschiedenen Methoden und beim Verlauf der einzelnen Kurven. Die Kurven von Längenalter und planimetrischen Skelettalter verlaufen parallel zueinander und ändern ihre Steilheit bei der Therapiereduktion kaum. Sie liegen meist unter der 50er Perzentile und je weiter sich das Längenalter von der Norm entfernt, desto weiter liegt auch das planimetrische Knochenalter unter den morphischen. Das Skelettalter nach Greulich - Pyle zeigt bis zu 57 Monaten einen scheinbaren Stillstand. Es liegt zu diesem Zeitpunkt 19 Monate unter dem Wert nach Tanner - Whitehouse und steigt dann schon vor der Dosisreduktion steil an um am Ende 7 Monate über dem Knochenalter nach Tanner - Whitehouse zu liegen. Dieses liegt zunächst an der Spitze

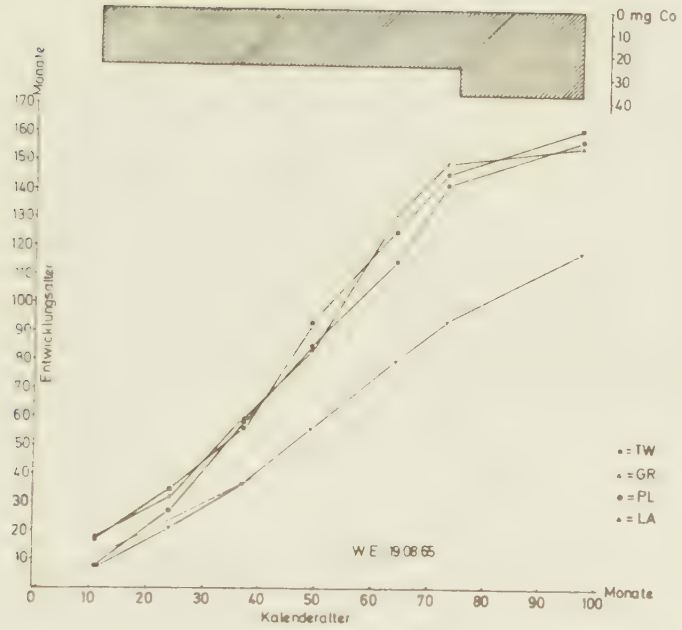


Abb. 51

Verlaufsdiagramm zum Vergleich des Skelettalters mit dem Kalenderalter und dem Längenalter von W. E.

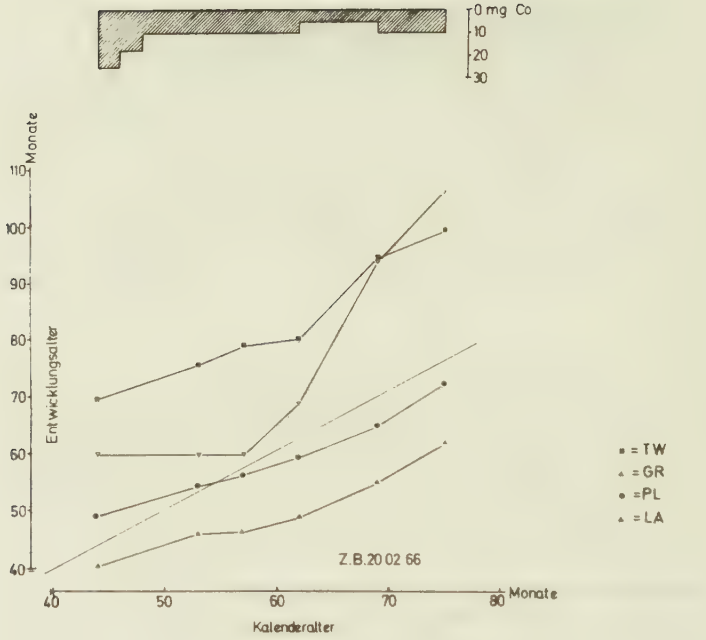


Abb. 52

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalenderalter und dem Längenalter von Z. B.

seine Kurve wird durch die verminderte Cortisongabe steiler und durch die Dosiserhöhung wieder flacher. Von 57 bis 75 Monaten nimmt das Skelettalter nach Greulich - Pyle um 46 Monate, nach Tanner - Whitehouse um 20 Monate und nach der planimetrischen Methode um 16 Monate zu.

Die Patientin leidet unter einem atypischen, unkomplizierten AGS, mit der Therapie wurde erst mit 76 Monaten begonnen (Abb. 53). Trotzdem sind Längen- und Knochenalter zu diesem Zeitpunkt normal, mit 140 Monaten liegen sie im unteren Bereich der Norm. Auffallend ist, daß das Knochenalter nach Greulich - Pyle bereits zu Beginn der Therapie 16 Monate unter der 50er Perzentile liegt und dann parallel zu den anderen Kurven, nur 20 Monate unterhalb verläuft. Die anderen Werte, einschließlich Längenalter, liegen dicht beieinander und ihre Kurven überschneiden sich ständig.

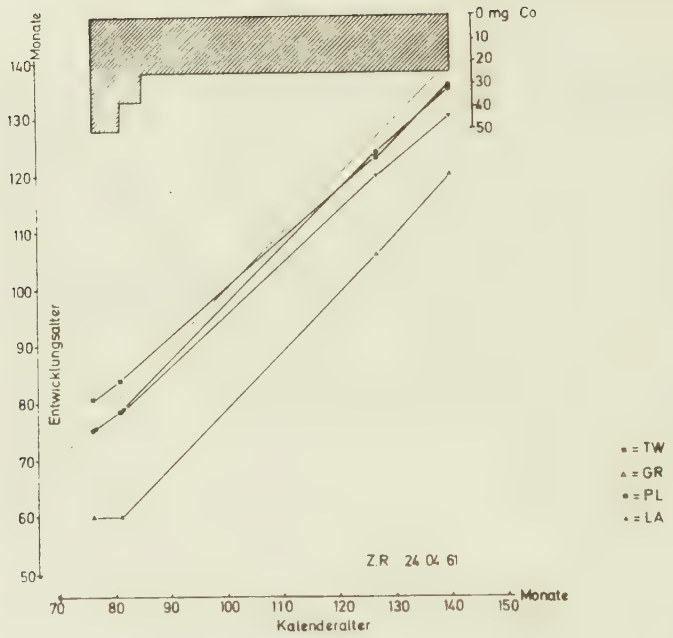


Abb. 53

Verlaufsdiagramm zum Vergleich der Skelettalter mit dem Kalenderalter und dem Längenalter von Z. R.

LITERATURVERZEICHNIS

1 Acheson R. M.
Radiographs of the Hand as an Index of Skeletal Maturity in Infants.
Arch. Dis. Childh. 27, 382-385 (1952)

2 Acheson R. M.
A Method of Assessing Skeletal Maturity from Radiographs.
J. Anat. (Lond.) 88, 498-508 (1954)

3 Aceto Th.
Congenital Virilizing Adrenal Hyperplasia without Acceleration of Growth or Bone Maturation.
Amer. Med. Ass. 198, 1341-1343 (1966)

4 Bayley N. and Pinneau S. R.
Tables for Predicting Adult Height from Skeletal Age Revised for Use with the Greulich - Pyle Hand Standards.
J. Pediat. 40, 423 (1952)

5 Beuer E. F.
Vergleichende Untersuchungen der Methoden zur Knochenalterschätzung nach Tanner - Whitehouse und der planimetrischen Methode an minderwüchsigen Kindern.
Diss. München 1977

6 Bierich J. R.
Die Bedeutung der radiologischen Skelettalterbestimmung für die Klinik.
Der Radiologe 16, 381-390 (1976)

7 Bruns H.-A.
Röntgendiagnostik des Skelettalters.
Mschr. Kinderheilk. 117, 582-583 (1969)

8 Budlinger H.
Rundtischgespräch über das Knochenalter.
Der Radiologe 11, 296-299 (1971)

9 Eklöf O. and Ringertz H.
A Method for Assessment of Skeletal Maturity.
Ann. Radiol. 10, 330-336 (1967)

10 Fendel H.
Die Methodik der radiologischen Skelettalter-bestimmung.
Der Radiologe 16, 370-380 (1976)

11 Garn St. M. and Rohmann Ch. G.
Communalities of the Ossification Centers of Hand and Wrist.
Amer. J. Phys. Anthrop. 17, 319-329 (1954)

12 Garn St. M. and Rohmann Ch. G.
The Number of Hand-Wrist Centers.
Amer. J. Phys. Anthrop. 18, 293-299 (1960)

13 Garn St. M. and Rohmann Ch. G.
Variability in the Order of Ossification of the Bony Centers of the Hand and Wrist.
Amer. J. Phys. Anthrop. 18, 219-230 (1960)

14 Garn St. M. and Rohmann Ch. G.
Parent-Child Similarities in Hand-Wrist Ossification.
Arch. Dis. Childh. 103, 603-607 (1962)

15 Garn St. M., Rohmann Ch. G.
and Wallace D. K.
Association between Alternate Sequences of
Hand-Wrist Ossification.
Amer. J. Phys. Anthrop. 19, 361-364 (1961)

16 Garn St. M., Silverman F. N.
and Rohmann Ch. G.
Radiographic Standards for Postnatal Ossification
and Tooth Calcification.
Med. Radiogr. and Photogr. 43, 45-66 (1967)

17 Garn St. M.
The Applicability of North American
Growth Standards in Developing Countries.
Canad. Med. Ass. J. 93, 914-919 (1965)

18 Garn St. M.
Determinants of Size and Growth during the
First Three Years.
Amer. J. Dis. Child. 99, 746-751 (1960)

19 Graham C. B.
Assessment of Bone Maturation - Methods and
Pitfalls.
Radiol. Clin. N. Amer. 10, 185-202 (1972)

20 Greulich W. W.
The Rationale of Assessing the Developmental Status
of Children from Roentgenograms of the Hand and Wrist.
Child Development 21, 33-44 (1950)

21 Greulich W. W. and Pyle S. I.
Radiographic Atlas and Skeletal Development
of the Hand and Wrist.
Standford Calif., Standford Univ. Press 1950

22 Greulich W. W. and Pyle S. I.
Radiographic Atlas of Skeletal Development
of the Hand and Wrist.
2. Ed. Standford Calif., Standford Univ. Press 1959

23 Grüzner P.
Vergleichende Untersuchung der Methoden zur Knochenalterschätzung nach Greulich - Pyle und Tanner - Whitehouse an minderwüchsigen Kindern.
Diss. München 1976

24 Hansman Ch. F. and Maresh M. M.
A Longitudinal Study of Skeletal Maturation.
Am. J. Dis. Child. Vol. 101, 305-321 (1961)

25 Harnack v. G.-A.
Reifebestimmung des Skeletts im Kindesalter.
Z. Geburtsh. Perinat. 178, 237-244 (1974)

26 Harnack v. G.-A.
Kinderheilkunde
2. Auflage, Berlin - Heidelberg - New York
Springer Verlag 1971

27 Hieber G. K.
Vergleichende Untersuchung der Methoden zur Knochenalterschätzung nach Greulich - Pyle und der planimetrischen Methode bei Kindern mit Hypothyreose.
Diss. München 1976

28 Klein B.
Vergleichende Untersuchung der planimetrischen und morphischen Bestimmung des Knochenalters der Hand an Kindern mit nicht endokrinem Minderwuchs.
Diss. München 1976

29 Kühnel F. X.
Vergleich der Methoden zur Knochenalterbestimmung nach Greulich - Pyle, Tanner - Whitehouse und der Planimetrie an Münchner Vorschulkindern.
Diss. München 1978

30 Kurlander G. J.
Roentgenology of the Congenital Adrenogenital Syndrom.
Amer. J. Roentgen. 95, 189-199 (1965)

31 Mainland D.
Evaluation of the Skeletal-Age Method of Estimating Children's Development. I. Systematic Errors in the Assessment of Roentgenograms.
J. Pediat. 12, 114-129 (1953)

32 Mainland D.
Evaluation of the Skeletal-Age Method of Estimating Children's Development. II. Variable Errors in the Assessment of Roentgenograms.
J. Pediat. 13, 165-173 (1954)

33 Mainland D.
Evaluation of the Skeletal-Age Method of Estimating Children's Development. III. Comparison of Measurement and Inspection in the Assessment of Roentgenograms.
J. Pediat. 20, 979-992 (1957)

34 Mellman W. J., Bongiovanni A. M.
and Hope J. W.
The Diagnostic Usefulness of Skeletal Maturation
in an Endocrine Clinic.
J. Pediat. 23, 530-544 (1959)

35 Moll H.
Das Röntgenbild der Hand.
Diagnostische Verwendbarkeit.
Pädiat. prax. 2, 107-122 (1963)

36 Prader A.
In. Labhart A. (Hrgb.):
Klinik der inneren Sekretion 2. Auflage,
Berlin - Göttingen - Heidelberg
Springer Verlag 1971

37 Pyle S. I. and Sontag M. D.
Variability in Onset of Ossification in Epiphyses
and Short Bones of the Extremities.
Amer. J. Roentgen. 49, 795-798 (1943)

38 Pyle S. I., Reed R. B. and Stuart H. C.
Patterns of Skeletal Development in the Hand.
Pediatrics 24, 886-903 (1959)

39 Pyle S. I., Mann A. W., Dreizen S.,
Kelly H. J., Macy I. G. and Spies T. D.
A Substitute for Skeletal Age (Todd) for Clinical
Use: The Redgraph Method.
J. Pediat. 32, 125-150 (1948)

40 Roche A. F., Rohmann Ch. G,
French N. Y. and Davila G. H.
Effect of Training on Replicability of Assessment
of Skeletal Maturity Greulich - Pyle.
Amer. J. Roentgen. 108, 511-515 (1970)

41 Roche A. F., Davila G. H. and Eymann S. L.
A Comparison between Greulich - Pyle and
Tanner - Whitehouse Assessments of Skeletal Maturity.
Radiology 98, 273-280 (1971)

42 Roche A. F.
Lateral Comparison of the Skeletal Maturity
of the Human Hand and Wrist.
Amer. J. Roentgen. 89, 1272-1279 (1963)

43 Rotch Th. M.
Chronologic and Anatomic Age in Early Life.
J. Amer. Med. Ass. 51, 1197-1205 (1908)

44 Ruhl T.
Plasmatestosteron als Parameter in der Substitutions-
therapie des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms.
Diss. München 1977

45 Schmid F., Moll H.
Atlas der normalen und pathologischen
Handskelettentwicklung.
Berlin - Göttingen - Heidelberg: Springer Verlag
1970

46 Schulte - Brinkmann W., Konrad R. M. und Ehlers F.
Vergleichende Untersuchungen zur linearen und
planimetrischen Messung der Handwurzelknochen.
Fortschr. Röntgenstr. 104, 253-259 (1966)

47 Schwair W.
Vergleichende Untersuchung der Methoden zur Knochenalterschätzung nach Greulich - Pyle, Tanner - Whitehouse und der planimetrischen Methode an Kindern mit hypohysärem Minderwuchs.
Diss. München 1977

48 Stuart H. C., Pyle S. I., Cornoni J. and Reed R. B.
Onset, Completions and Spans of Ossification in the 29 Bone-Growth Centers of the Hand and the Wrist.
Pediatrics 29, 237-249 (1962)

49 Stuart H. C., Stevenson S. S.
In Nelson W. E., 7th Ed. p. 45-46
Textbook of Pediatrics, Philadelphia, London: W. B. Sounders Comp. (1959)

50 Tanner J. M.
Assessment of Ossification.
Mod. Probl. Paediat. 7, 56-59 (1962)

51 Tanner J. M.
The Assessment of Growth and Development in Children.
Arch. Dis. Childh. 27, 10-33 (1952)

52 Tanner J. M., Whitehouse R. M. and Takaishi M.
Standards from Birth to Maturity for Height, Weight, Height Velocity and Weight Velocity:
British Children 1965 - I.
Arch. Dis. 41, 454-471 (1966)

53 Tanner J. M., Whitehouse R. M. and Takaishi M.
Standards from Birth to Maturity for Height, Weight, Height Velocity and Weight Velocity:
British Children 1965 - II.
Arch. Dis. Childh. 41, 613-624 (1966)

54 Tanner J. M., Whitehouse R. M. and Healy M. J. R.
Standards for Skeletal Age. A New System for Estimating Skeletal Maturity from Hand and Wrist Radiographs with Separate Standards derived from a Study of 2600 Healthy British Children.
Paris: International Children's Centre, 1962

55 Tanner J. M., Whitehouse R. H., and Goldstein H.
A New System for Estimating Skeletal Maturity from Hand and Wrist Radiographs with Separate Standards for Carpal and other Bones.
Paris: International Children's Centre, 1972

56 Tanner J. M., Whitehouse R. H., Marshall W. A., Healy M. J. R. and Goldstein H.
Assessments of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW 2 Method)
London - New York - San Francisco:
Academic Press 1975

57 Todd T. W.
Atlas of Skeletal Maturation.
St. Luis: Mosby Comp. 1937

Besonderen Dank schulde ich Herrn Dr. H. Fendel, Leiter der Röntgenabteilung der Kinderklinik München, Herrn Priv. Doz. Dr. Thurmayr und Herrn Dipl. Mathematiker Welzl vom Institut für Medizinische Statistik, Dokumentation und Datenverarbeitung der Technischen Universität München für ihre tatkräftige Unterstützung.

LEBENSLAUF

Name:	Monika Kaiser
Geboren:	22. August 1951
Geburtsort:	Augsburg
Wohnort:	Augsburg, Maienstr. 27
Eltern:	Vater: Franz, Diakon Mutter: Berta, geb. Esche, Hausfrau
Geschwister:	fünf
Schulen:	Volksschule an der Ulmer Str. in Augsburg Musisches Gymnasium Maria Stern in Göggingen dort Abitur 1970
Studienweg:	Beginn Wintersemester 1970/71 an der Universität München Humanmedizin Physikum nach dem 5. Semester Staatsexamen nach dem 11. Semester

Medizinalassistentenzeit:

1.10.1976 - 31.1.1977
II. Chirurgische Klinik Augsburg

1.4.1977 - 31.5.1977
Gynäkologisch - geburtshilfliche
Abteilung des Krankenhauses Bobingen

1.6.1977 - 30.09.1977
I. Medizinische Klinik Augsburg

1.11.1977 - 31.12.1977
II. Medizinische Klinik Augsburg

Assistentenzeit:

1.1.1978 - 28.2.1978
Kreiskrankenhaus Wertingen
Innere Abteilung

seit 1.3.1978
Josefinum Augsburg, Kinderklinik